UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1951 - N° 92

ERYTHROCYTES ET ANOXIE

Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine d'Alger
(Professeur J. MALMEJAC)

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 17 Novembre 1951

par

MARTINET Henri Georges

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 27 Mai 1926, à Alger

MEMBRES DU JURY :

M. J. MALMEJAC, Professeur de Physiologie.....	Président
MM. E. BENHAMOU, Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses.....	Juges
A. GIBERTON, Professeur de Chimie Biologique et Médicale.....	
G. CHARDON, Maître de Conférences de Physiologie....	

1951

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1951 - N° 92

ERYTHROCYTES ET ANOXIE

Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine d'Alger
(Professeur J. MALMEJAC)

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 17 Novembre 1951

par

MARTINET Henri Georges

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 27 Mai 1926, à Alger

MEMBRES DU JURY :

M. J. MALMEJAC, Professeur de Physiologie.....	Président
MM. E. BENHAMOU, Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses.....	Juges
A. GIBERTON, Professeur de Chimie Biologique et Médicale.....	
G. CHARDON, Maître de Conférences de Physiologie....	

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM. SARROUY (O. ✻, ⛁, ⛹, A. ✪).
Doyens honoraires	LEBLANC (✻, ⛹, I. ✪).
	GILLOT (I. ✪).
	LAFFONT (O. ✻. ⛹, I. ✪, O.S)
	LEBON (C. ✻, ⛹, I. ✪).
Assesseur	GIBERTON (✻, I. ✪).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (O. ✻, ⛹, I. ✪).
Clinique des maladies infectieuses	BENHAMOU (C. ✻, ⛹, I. ✪).
Histologie et embryologie	KEHL (I. ✪).
Chimie biologique et médicale	GIBERTON (✻, I. ✪).
Matière médicale	FOURMENT (✻, I. ✪, M. A.).
Clinique obstétricale et gynécologique	LAFFONT (O. ✻, ⛹, I. ✪, O.S).
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (C. ✻, ⛹, I. ✪).
Physiologie	MALMEJAC (✻, I. ✪).
Anatomie pathologique et oncologie humaine et comparée	MONTPELLIER (✻, I. ✪).
Physique médicale	PORTES (O. ✻, ⛹, I. ✪).
Clinique de dermato-syphiligraphie	HADIDA (⛹).
Anatomie	RIBET (de) (✻, ⛹, I. ✪).
Clinique médicale et hygiène infantile	SARROUY (O. ✻, ⛁, ⛹, A. ✪).
Clinique ophtalmologique et ophtalmologie intertropicale	TOULANT (O. ✻, ⛹, I. ✪).
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	GRANGAUD (A. ✪).
Clinique chirurgicale	N...
Thérapeutique chirurgicale	DUBOUCHER (✻, I. ✪).
Hygiène, hydrologie et climatologie	LACROIX (✻, ⛹, I. ✪).
Pathologie générale et médicale	RAYNAUD R. (⛹).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOMBARD (✻, ⛹, I, ✪).
Pharmacie	MONNET (A. ✪).
Clinique de neuro-psychiatrie	MANCEAUX (✻, ⛹).
Parasitologie et zoologie médicale	MANDOUL (A. ✪).
Médecine légale et médecine du travail	THIODET (✻, ⛹, A. ✪).
Bactériologie	FABIANI (A. ✪).
Clinique urologique	SABADINI (⛹, I. ✪).
Botanique	ROQUES (I. ✪).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	GIRAUD
Clinique de phtisiologie	LEVI-VALENSI (✻, ⛹).
Pathologie chirurgicale	N...
Chaire théorique d'accouchement et d'obstétricie sociale	HOUEL (O. ✻, ⛹, I. ✪).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENOIT (✻, ⚚, I. ✾).
CABANES. (✻, ⚚, I. ✾).
COURRIER (O. ✻, ⚚, I. ✾).
GILLOT (I. ✾).
LEBLANC (✻, ⚚, I. ✾).
MM. ABOULKER (✻, ⚚, I. ✾).
POROT (I. ✾).
RAYNAUD M. (✻, ⚚, I. ✾).
WEBER (I. ✾).

MAITRES DES CONFERENCES AGREGES

Physiologie	MM. CHARDON.
Physique médicale	CHECHAN (I. ✾).
Pharmacie	COLLET.

AGREGES

Accouchement	MM. N...
Médecine	BOULARD.
	FABREGOULE.
Pédiatrie	COMBE.
Chirurgie	N...
	LIARAS.
	VERGOZ (✻, ⚚).
Anatomie	BOURGEON (⚚).
Histologie et embryologie	N...
Chimie médicale	N...
Anatomie pathologique	LAFFARGUE.
Médecine légale	MICHAUX.
Histoire naturelle pharmaceutique	N...
Oto-rhino-laryngologie	N...
Dermato-syphiligraphie	N...
Bactériologie	N...
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N...
Neuro-psychiatrie	SUTTER (✻, ⚚).
Ophtalmologie	LARMANDE.
Odonto-stomatologie	PERI.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES SANS LIMITE DE TEMPS

Obstétrique	MM. JAHIER (A. ✾).
Chirurgie	GOINARD (A. ✾).

AGREGE LIBRE

Physiologie	M. BATTEZ.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'HIPPOCRATE, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542703_0021

A MON GRAND-PERE

A MA MERE

A MON PERE

A MA FEMME

A MES FILS

A MES SŒURS

A MON FRERE

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J, MALMEJAC

Professeur de Physiologie
à la Faculté de Médecine d'Alger.

Directeur du Laboratoire d'Etudes
Médico-Physiologiques de l'Armée de l'Air d'Alger.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Membre correspondant de l'Académie
Nationale de Médecine.

A qui je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour l'accueil bienveillant qu'il m'a réservé dans son Laboratoire.

À MES JUGES

Monsieur le Professeur Ed. BENHAMOU

Professeur de Clinique des Maladies infectieuses à la Faculté de Médecine d'Alger.

Commandeur de la Légion d'Honneur.

Membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine.

Monsieur le Professeur A. GIBERTON

Professeur de Chimie biologique et médicale à la Faculté de Médecine d'Alger.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Monsieur le Professeur Agrégé G. CHARDON

Maître de Conférences de Physiologie à la Faculté de Médecine d'Alger.

en hommage respectueux

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A MES MAITRES DU SERVICE
DE SANTE MILITAIRE

Á Monsieur le Docteur A. GROSS

Assistant de Physiologie

de la Faculté de Médecine d'Alger.

Qui a bien voulu inspirer cette thèse et l'éclairer de ses précieux conseils. Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de mon amitié sincère.

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION

On étudie depuis longtemps les modifications que peut faire subir aux globules rouges sanguins un déficit en oxygène dans le sang circulant. De très nombreuses recherches, souvent complexes et contradictoires, ont été rapportées sur ce sujet. Il s'agit là d'un aspect de la physiologie des altitudes extrêmement important. Avec l'essor extraordinaire de l'Aviation, l'homme est appelé à monter toujours plus haut et, aujourd'hui, les vols stratosphériques sont entrés dans la pratique courante.

Appelé à faire partie du Service de Santé de l'Armée de l'Air, il nous a paru intéressant de nous attacher à l'étude de cette question de l'influence de l'anoxie sur les hématies. Notre travail consiste essentiellement en une revue générale synthétique des travaux publiés. Nous avons, en outre, cherché à compléter et à vérifier certains points par des recherches personnelles. Nous tenons à remercier, à ce propos, Monsieur le Professeur J. Malméjac, Directeur du Laboratoire d'Etudes Médico-Physiologiques de l'Armée de l'Air à Alger, de l'accueil bienveillant qu'il nous a réservé dans ses Services.

Après avoir rappelé l'évolution de la question, nous étudierons successivement :

1°) L'action sur les globules rouges d'une anoxie relativement modérée mais très prolongée; c'est essentiellement le cas du séjour en pays de montagnes.

2°) L'action sur les globules rouges d'une anoxie plus intense mais de brève durée ; nous serons, alors, là typiquement dans le cadre de la navigation aérienne.

Tout au long de cet exposé, nous serons amenés à discuter du si intéressant problème de l'adaptation et de la fatigue, au cours des réactions d'un organisme subissant un déficit en oxygène.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

L'étude des modifications des éléments sanguins en altitude a été l'objet de nombreuses recherches, surtout en ce qui concerne les globules rouges. Ces cellules, qui sont les transporteurs de l'oxygène, vont en effet constituer l'un des principaux éléments sur lesquels l'organisme, placé en dépression barométrique, va pouvoir s'appuyer pour lutter contre le déficit en oxygène qui découle de cette dernière.

Au cours de son évolution, l'étude du problème s'est présentée sous deux aspects. En effet, le séjour en haute montagne, d'une part, la navigation aérienne, d'autre part, réalisent des conditions totalement différentes.

⁂

Alors que le mal de l'altitude a été observé depuis l'antiquité, c'est seulement depuis moins d'un siècle que l'on sait sa liaison étroite avec le

déficit de l'apport oxygéné aux tissus. En effet, les troubles éprouvés par des sujets s'élevant au delà d'une altitude de 2.000 à 3.000 mètres ont toujours été bien connus des ascensionnistes. Nommés « Mal des Montagnes » en Europe, « Soroche » ou « Punas » dans la Cordillière des Andes, « Bies » dans l'Himalaya, ils sont caractérisés par une asthénie et des troubles neuro-végétatifs divers, pouvant aller jusqu'à la syncope. Pourtant physiologistes et médecins ont, pendant longtemps, donné de ces phénomènes des interprétations fantaisistes, et il faut attendre la deuxième moitié du 19° siècle pour que l'on songe à les attribuer à la dépression barométrique.

En effet, en 1863, JOURDANET (43), au cours d'un séjour en Amérique du Sud, étudie le « Mal des Montagnes », et établit que ce mal est provoqué par la diminution de l'oxygène sanguin, qu'il appelle « anoxyhémie ».

En 1882, Paul BERT (11) « premier médecin de l'Air » reprend les travaux de JOURDANET. Il met en évidence :

— d'une part, que certains sujets résistent mieux que d'autres à « l'anoxyhémie ».

— d'autre part, que certaines populations vivent normalement dans des régions d'altitudes supérieures à 3.000 m.

En conséquence, il admet qu'il existe une possibilité d'acclimatation à la dépression barométrique, et que, même chez le sujet vivant normalement à pression atmosphérique normale, il existe des réactions de défense susceptibles de le protéger, et d'efficacité variable d'un individu à l'autre.

Paul BERT émet l'hypothèse que cette adaptation se fait par l'intermédiaire du sang «.....soit par modifications dans la nature ou la quantité d'hémoglobine, soit par une *augmentation du nombre des hématies* », de telle sorte qu'il y ait dans le sang toujours la même quantité d'oxygène. Mais il donne à cette adaptation un caractère héréditaire, n'arrivant à « son complet développement qu'au bout de générations successives ».

Réalisant ensuite des expériences en caisson pneumatique, il essaie de démontrer la première partie de son hypothèse, c'est à dire « une modification dans la nature ou la quantité d'hémoglobine ». JOLYET ayant montré que le sang pourri, agité à l'air, absorbe la même quantité d'oxygène que le sang frais, P. BERT se fait envoyer de la Paz (3.700 mètres) divers échantillons d'herbivores vivant dans cette contrée. Il constate qu'ils absorbent de 17 à 20% d'oxygène, alors que le sang d'animaux vivant en plaine n'en absorbe que 10 à 12%. Par la suite, d'ailleurs, l'exactitude de ces derniers chiffres à été discutée par JOLYET et QUINQUAUD (J. SELLIER, 1985) (79). Mais cette théorie n'en demeure pas moins.

MUNTZ (63) reprend ensuite la démonstration de Paul BERT sous une autre forme. En 1884, il transporte des lapins au Pic du Midi (2877 m.) et, sept ans plus tard, constate que leurs descendants possèdent une hémoglobinémie supérieure à celle des témoins restés dans la plaine.

Mais c'est VIAULT (85, 86) qui fait franchir à la question le pas décisif. Parti au Pérou pour vérifier les travaux de P. BERT il étudie surtout

« l'augmentation du nombre des hématies ». En 1889, à Morrocha (4392 m.) dans la Cordillère des Andes, il constate que son propre sang, que celui de ses compagnons, ainsi que celui d'animaux d'expérience se sont enrichis, en moyenne, de 2 Millions de globules rouges par mm3, en l'espace de 15 jours. Il décrit, en outre, un nombre considérable de petits globules qu'il considère comme des formes jeunes. Par contre, dans le sang des indigènes, il trouve aussi une quantité d'hématies bien supérieure à la normale, mais ne peut mettre en évidence ces formes jeunes : « Ainsi donc, un des premiers effets produits par le séjour de l'homme sur les hautes montagnes consiste dans l'exagération de la fonction normale de l'hématopoièse ». L'existence de la « Polyglobulie des Altitudes » est donc établie.

En ce qui concerne l'augmentation de la capacité respiratoire du sang ou, plus exactement, de sa capacité maxima d'absorption pour l'oxygène (calculée soit par dosage colorimétrique de l'hémoglobine, soit par extraction de l'oxygène à la pompe à mercure) elle existe, mais dans des limites modérées et ne paraît pas proportionnelle à l'augmentation du nombre des hématies. Cependant la quantité d'oxygène présente dans le sang est visiblement la même en montagne qu'en plaine. Aussi VIAULT accorde-t-il un rôle primordial à la polyglobulie elle-même «..... par le fait de la division plus grande de l'hémoglobine répartie en un nombre considérable de globules, offrant par conséquent une surface plus grande d'oxygénation. On comprend ainsi que le Lama, avec une capacité respiratoire maxima équivalente à peine à celle du bœuf ou du cheval, mais

avec une richesse globulaire de 16 Millons de globules par mm3, soit par excellence l'animal des grandes altitudes ».

A son retour en France, en 1892, VIAULT (87) monte à l'observatoire du Pic du Midi (2.877 m.) transportant avec lui plusieurs animaux. Au bout de 15 jours, le sang des lapins, cobayes et poules présente une nette augmentation des hématies avec «.... un nombre prodigieux de petits globules rouges en voie de formation dont les uns sont déjà elliptiques avec un noyau bien formé et, les autres plus petits encore, arrondis et sans noyau. Par contre, chez l'homme et chez le chien, l'augmentation des globules n'est pas très appréciable. L'hyperglobulie étant plus nette à 4392 m., on peut conclure qu'elle ne se produit probablement d'une manière intense qu'au dessus de 3.000 m. »

A partir de ces données précises, les études sur les modifications du sang en altitude vont se multiplier. La variabilité des résultats, parfois même contradictoires, la diversité des descriptions, la multiplicité des théories émises sur son mécanisme sont telles que pendant plusieurs années l'incertitude règne sur la « Polyglobulie des Altitudes ». Il est vrai que le phénomène est complexe, soit par sa nature même, soit par les facteurs qui entrent en jeu; c'est ce que ces travaux, si multiples et si variés, auront l'avantage de mettre en évidence.

EGGER (1892) (25), à Arosa (1860 m.), fait ses recherches sur des malades, sur des individus sains et des lapins amenés avec lui. Il constate chez tous ces sujets une augmentation du nombre des globules rouges qui est manifeste dès

les premières heures et passe, en 15 jours, de 5.400.000 à 6.200.000 en moyenne. Elle persiste aussi longtemps que les sujets étudiés demeurent à la même altitude, et décroît progressivement avec le retour en plaine. Il trouve un grand nombre de petits globules, surtout pendant les huit premiers jours. Quant à l'hémoglobine, elle diminue durant les deux premiers jours, mais augmente par la suite de 15 à 30%.

MERCIER en 1894 (58), à Arosa également, constate sur lui-même et sa famille, au bout de trois semaines, une augmentation de 1 Million à 1 Million et demi d'hématies, due à la formation d'un grand nombre de petits globules. Multipliant les examens, il en arrive aux conclusions suivantes :

«...dès le début il y aurait une augmentation numérique très intense qui n'attendrait son maximum que très lentement, au bout de 5 à 6 mois. Le sujet est alors acclimaté, possédant un nombre d'hématies identique à celui des sujets résidant depuis très longtemps à cette altitude ». Avec le retour en plaine, il se produit une diminution du nombre des globules rouges très marquée au début, puis très lente jusqu'au retour à la normale. MERCIER émet cette loi « Il y a corrélation constante entre le nombre des cellules respiratoires sanguines et la pression atmosphérique. » Il note cependant un détail intéressant : sa fille présentant des engelures doit garder la chambre ; la veille elle avait 6.500.000 globules rouges ; après 12 jours d'inactivité, elle n'en a plus que 5.800.000. Mais dès qu'elle reprend son activité normale le chiffre revient à 6.400.000. Ce détail paraît important parce qu'il commence à mettre en évidence la

complexité du problème en montrant l'intervention, non seulement, du déficit de l'apport de l'oxygène, mais aussi, de l'augmentation de la consommation de ce gaz du fait de l'activité générale.

MIESCHER(60) publie en 1893 les résultats obtenus par ses élèves : KARCHER à Champéry (1.052 m.) trouve que le nombre des hématies augmente en moyenne de 9 à 15% en 20 jours chez l'homme, de 8% en 21 jours chez le lapin ; SUTTER à Sernens (995 m.) trouve une augmentation de 19% chez l'homme en 14 jours, de 24% chez le lapin en 16 jours ; pour VEILLON à Langenbruck (700 m.) l'augmentation chez le lapin est de 5 à 7%. Et MIESCHER conclut que la polyglobulie apparaît même à des altitudes modérées.

Les recherches furent nombreuses et on pourrait, comme KOEPPE (44), dresser un tableau des résultats par ordre croissant d'altitude :

Auteurs	Localités	Altitudes	Chiffres moyens d'hématies
SCHAPPER	Goettingen	148 m.	5.225.000
REINERT	Tubingen	314 m.	5.322.000
STIERLIN	Zurich	422 m.	5.752.000
KOEPPE	Auerbach	450 à 500 m.	5.748.000
JARUNTOWSKY et SCHROEDER	Gorbersdorf	561 m.	5.800.000
WOLF et KOEPPE	Roboldsgrun	700 m.	5.970.000
RADOVICI	Leysin	1.470 m.	6.048.000
EGGER	Arosa	1.800 m.	7.000.000
VIAULT	Morrocha	4.392 m.	8.000.000

Devant ces chiffres, SCHAUMANN et ROSENQVUIT (74) concluent que la polyglobulie des altitudes peut être représentée par une courbe où l'augmentation des hématies est proportionnelle à l'altitude.

KOEPPE (44) va plus loin et prétend que toute différence de niveau, si faible fut-elle, produit un changement dans le nombre des globules rouges. Il préconise même de donner en même temps que le résultat de toute numération globulaire, l'altitude du lieu où l'examen a été fait.

Toutefois, ces résultats parurent alors excessifs et entraînèrent bientôt une réaction inverse chez la plupart des physiologistes, dont certains en arrivèrent à mettre en doute l'existence même de la polyglobulie des altitudes.

En premier lieu, on constate que les chiffres obtenus, loin de suivre la progression régulière que certains auteurs avaient vue, sont en réalité contradictoires (P. ARMAND-DELILLE et A. MAYER (2), C. FOA) (27). KARCHER, par exemple, à 1.052 m., trouve une moyenne de 5.700.000 globules rouges chez l'homme, alors que KOEPPE, à moins de 500 m., trouve un chiffre égal. Inversement, à même altitude, au même point, les résultats sont parfois très différents.

Exemple :

à Davos :

Auteurs	Nombre de G.R. chez homme	Nombre de G.R. chez femme
KUNDIG	6.551.000	5.804.000
VON VORNFELD	6.090.000	5.008.000

à Arosa :

ROENISCH trouve une augmentation des hématies de 26%, EGGER de 16%, OLIVIER de 10%.

En 1898 KUTHY fait plusieurs examens de sang à Gressoney (1.600 m.). Il obtient des chiffres tellement variables qu'il ne peut dire si l'hyperglobulie existe ou non.

C'est alors qu'apparaît la complexité du problème et la nécessité d'en faire une étude analytique.

Ainsi, en 1892, REGNARD (68) procède à une étude expérimentale du phénomène. Plaçant un cobaye sous cloche, il crée dans celle-ci une dépression correspondant à l'altitude de Santa-Fé c'est-à-dire 3.000 m. Au bout d'un mois, le sang de cet animal absorbe 21% d'oxygène, comme les lamas de la Paz. Les cobayes témoins ont un sang qui n'absorbe que 14 à 17% d'oxygène. Le rôle de la pression barométrique est ainsi mis en évidence, en dehors d'autres facteurs contingents climatiques, lumineux et autres.

Mais les expériences de base ont été réalisées par J. SELLIER (79), en 1895, sur des cailles et des cobayes laissés durant un temps plus ou moins long sous une cloche dans laquelle on fait varier soit la Pression, soit la Tension partielle en oxygène, soit les deux à la fois.

1°. — On fait baisser la pression ; la tension partielle en oxygène diminue parallèlement (ce que réalise l'altitude) :

Pour des dépressions correspondantes à des

altitudes supérieures à 3.000 m., on constate une polyglobulie manifeste dès le 4° jour.

2°. — la pression restant normale, ont fait diminuer la tension partielle en oxygène (14% au lieu de 21%).

A partir du deuxième jour et jusqu'au 32° jour, on constate une augmentation progressive du nombre des globules rouges et de la capacité respiratoire.

3°. — Enfin on fait baisser la pression, mais on rajoute de l'oxygène sous la cloche de façon que la tension partielle de ce gaz garde la même valeur qu'à pression atmosphérique normale (c'est-à-dire 21%).

Au bout de 10 jours le sang de la caille présente sensiblement le même nombre de globules rouges et, on n'y décèle aucune modification morphologique.

Ces trois séries d'expériences montrent que, parmi tous les facteurs mis en jeu par la dépression barométrique, *le seul qui intervient dans le déterminisme de la polyglobulie, est le déficit en oxygène*. L'action mécanique de la dépression n'exerce aucune influence sur la polyglobulie. Ce rôle essentiel du déficit en oxygène avait été suggéré par JOURDANNET et P. BERT, mais jusque là il n'avait pas été démontré.

En 1898, SCHAUMANN et ROSENQVUIT (73, 74) font également des expériences sur divers animaux maintenus sous cloche, durant un laps de temps variable, à une pression de 480 à 540 mm. de Hg équivalente à environ 4.000 m. d'al-

titude. Chez le chien et le lapin, ils constatent une polyglobulie avec une nette augmentation du diamètre des hématies et présence de globules rouges nucléées en assez grand nombre. Chez le pigeon, ils découvrent des hématies à noyaux en karyokinèse et, même, des noyaux libres.

***

Toutes les expériences que nous venons de citer ont été réalisées avec des dépressions barométriques prolongées.

Elles sont donc essentiellement l'illustration des observations concernant le séjour en montagne. Or, à cette époque, la question prenait une importance accrue du fait du développement de la navigation aérienne et des perfomances réalisées en ballon. En 1875, au cours de la catastrophe du « Zénith », deux aérostiers, SILVEL et CROCE-SPINELLI, moururent des effets de l'altitude, et TISSANDIER (83), le seul rescapé, faisait un récit, resté à juste titre célèbre, des troubles qu'il avait ressentis.

L'étude des modifications des hématies au cours de l'ascension en aéronef permit d'envisager le problème sous un nouvel aspect du fait de conditions complètement différentes. En effet, la dépression barométrique s'établit bien plus rapidement : elle est généralement plus importante, mais de courte durée. En d'autres termes, il s'agit d'anoxie aigue, alors que le cas de la montagne entre plutôt dans le cadre d'un état chronique.

J. GAULE (29), en 1901, s'élève à 5.300 m. en

compagnie de sa femme et de l'aérostier. Entre 4.200 et 4.700 m. il trouve de 7.000.000 à 8.800.000 globules rouges chez les trois passagers. Par contre, il constate une diminution de l'hémoglobinémie. En outre, pensant avoir vu, sur les préparations, des hématies nucléées, l'auteur attribue cette polyglobulie à une activation de l'hématopoièse.

Ces résultats soulevèrent de vives discussions. Il est en effet difficile d'admettre qu'une simple hyper-activité hématopoiétique suffise, en quelques heures, à augmenter de plus de la moitié le nombre des hématies sanguines. Certains auteurs pensent alors à l'intervention d'une diminution de volume du plasma circulant et, de ce fait, la polyglobulie ne serait que relative.

La même année, de nouvelles expériences sont réalisées au cours d'ascensions en ballon. Elles soulignent le rôle de l'abaissement de la température, venant s'ajouter à celui de la dépression barométrique.

CALUGAREANU et V. HENRI (19) opèrent sur trois chiens dont l'un splénectomisé. Or, à 3.000 m., avec une température de 0° contre 12° au sol, ils trouvent, chez les deux animaux intacts, le nombre des hématies augmenté de 17% à 26%, alors que, chez celui privé de rate, cette élévation n'est que de 11%. La teneur sanguine en eau, azote et fer n'a pas varié.

Au même moment, BENSAUDE (8) réalise une expérience en cherchant à éliminer l'influence des variations vaso-motrices périphériques. Dans ce but, il fait porter ses examens sur le sang artériel qu'il ponctionne à la carotide d'un chien.

Il mesure l'hématocrite au sol et en altitude. Il obtient les résultats suivants :

Altitudes	Températures	Augmentation de l'hématocrite
2.000 à 2.300 m.....	— 3° à + 5°	0 %
4.000 à 4.400 m.....	+ 3° à + 5°	4 % à 6%
Sol (retour).....	0°	2 %

D'autre part la densité est légèrement augmentée à 4.400 m. Enfin l'examen de frottis sanguins d'hommes et pigeons ne montre ni formes nucléées ni prédominence de microcytes.

Enfin en juillet 1904, A. MAYER, V. HENRI et J. JOLLY (57) font deux séries d'expériences.

MAYER, montant, en une heure, à 3.400 m. (où la température est de 12°), chez deux lapins, ne constate aucune polyglobulie.

V. HENRI et J. JOLLY, à 2.500 m. (Température 14°), ne trouvent, non plus, aucune modification ni quantitative ni morphologique des globules rouges.

L. LAPIQUE (47), dosant le fer dans le sang artériel prélevé sur les animaux au cours de ces expériences, constate sa diminution à partir d'altitudes supérieures à 3.000 m. Et cet auteur, reprenant tous les travaux dans une étude d'ensemble, en tire les conclusions suivantes :

1°. — On doit distinguer nettement la polyglobulie des altitudes observée après un séjour prolongé en montagne et celle constatée au cours d'une ascension rapide et de courte durée.

2°. — Cette polyglobulie observée en ballon existe puisqu'elle a été vérifiée plusieurs fois. Elle est parfois considérable; mais elle est irrégulière et sans relation fixe avec l'altitude.

3°. — Elle ne peut être attribuée à une hyperactivité hématopoïétique. L'intervention de ce mécanisme est en effet difficilement concevable. D'ailleurs les hématies nucléées qu'aurait observées J. GAULE, n'ont été retrouvées par aucun autre auteur.

4°. — Cette polyglobulie ne peut être, non plus, attribuée à une concentration sanguine par perte aqueuse puisque la densité du plasma et l'azotémie restent pour ainsi dire identiques au cours de l'ascension.

5°. — La seule explication plausible est un changement de la répartition des globules rouges dans les divers territoires vasculaires du fait de phénomènes vaso-moteurs. Et, à l'appui de cette conception, LAPICQUE invoque la diminution concomittante de l'hémoglobine dans le torrent circulatoire artériel.

6°. — Enfin, par analogie avec les polyglobulies périphériques sous l'effet du froid qu'il avait mises lui même en évidence, l'auteur pense qu'on doit tenir compte de l'intervention de « facteurs adventices » comme la baisse de la température.

Le problème semble donc momentanément résolu. Mais, comme le fait remarquer LAPICQUE, la discussion sur la polyglobulie des montagnes reste ouverte.

Deux études intéressantes paraissent ensuite,

en 1901 : celle de P. ARMAND-DELILLE et A. MAYER, et celle de C. FOA, essayant de faire une mise au point générale de la question.

ARMAND-DELILLE et MAYER (2), passant en revue les différents travaux effectués depuis P. BERT, les rangent sous quatre chefs :

1°. — Recherches faites sur l'homme dans des stations d'altitude, au moyen de numérations effectuées sur du sang prélevé à la pulpe du doigt : des résultats très différents ont ainsi été trouvés, nullement proportionnels à l'altitude.

2°. — Recherches effectuées sur des animaux en altitude : certains trouvent une importante augmentation des hématies et de l'hémoglobine ; pour d'autres, cette augmentation n'est qu'apparente par rapport au sang des gros vaisseaux qui ne varie pas ; enfin, certains auteurs ne constatent même pas de polyglobulie.

3°. — Les expériences faites au laboratoire sur des animaux placés en caisson pneumatique, montrent, dans certains cas, une polyglobulie avec de nombreux microcytes pour les uns, avec des macrocytes pour les autres. Certaines expériences, pourtant, ne montrent aucune modification sanguine.

4°. — Les diverses études cytologiques sur la néoformation sanguine sont aussi contradictoires : petits globules, hématies nucléées, noyaux libres, noyaux en segmentation, et enfin, globules rouges normaux.

A cette revue générale, ARMAND-DELILLE et MAYER ajoutent des résultats personnels, eux-mêmes discordants, n'apportant aucune solution

au problème. En 1902, ils avaient, en effet, effectué deux ascensions :

1°. — La première au Dom des Mickhabelhoerner (Alpes Suisses ; 4.554 m.) Ils constatent que des cobayes demeurés comme témoins au point de départ ont peu varié le taux de leurs hématies, alors que ceux transportés au sommet présentent une légère polyglobulie, d'ailleurs, uniquement périphérique et non proportionnelle à l'altitude.

2°. — La deuxième ascension est effectuée au sommet du Gornegrat (3.136 m.). Les animaux séjournent dans une chambre chauffée, à l'Hôtel de ce sommet. Or, on ne constate chez eux aucune variation dans le nombre des hématies. Par contre, de retour à Paris, les auteurs constatent que ces mêmes animaux ont moins de globules rouges qu'ils n'en avaient au moment de l'expédition.

ARMAND-DELILLE et MAYER distinguent « l'hyperglobulie brusque d'ascension et l'hyperglobulie de séjour », et pensent, d'ailleurs, que « la notion d'hyperglobulie ne paraît rien moins qu'assurée ».

C. FOA (27, 28) passe en revue, lui aussi, les divers travaux effectués sur la question et constate, de même, la divergence des résultats. A la suite de recherches personnelles, au cours d'une ascension au Mont Rosa (Alpes italiennes, 4.560 m.), il aboutit aux conclusions suivantes :

A 1.200 m., pas d'hyperglobulie.

A 1.800 m., pas d'augmentation immédiate des globules rouges ; mais celle-ci s'amorce au bout de quelques jours.

A 3.000 m., la polyglobulie se manifeste 8 à 9 heures après l'arrivée.

A 4.560 m., au bout de 8 à 10 jours, on voit apparaître une augmentation progressive des globules rouges et de l'hémoglobine à la fois dans le sang périphérique et dans le sang central. On note une hyperactivité hématopoïétique constatée sur la moelle des os qui se présente plus rouge à l'œil nu. A l'examen microscopique, on observe une notable augmentation des normoblastes, alors que jusqu'au 6° jour son aspect est resté normal.

Donc, à côté d'une polyglobulie relative et rapide, existe une augmentation des globules rouges réelle et due au réveil de l'hématopoïèse, mais ne se manifestant qu'au bout de 8 jours.

Enfin, 36 heures après le retour en plaine, la polyglobulie périphérique disparaît, mais il subsiste un nombre d'hématies un peu supérieur à la normale.

En 1905, H. GUILLEMARD et R. MOOG (34), cherchant à expérimenter à des altitudes plus élevées que leurs prédécesseurs, choisissent le plus haut sommet d'Europe, le Mont Blanc (4.807 m.). Partant de Paris avec 9 animaux : 3 cobayes et 6 rats dont 4 splénectomisés, à leur arrivée, ils les installent dans la cuisine de l'observatoire où la température reste constamment entre 12° et 15°. Les animaux ne semblent pas souffrir de leurs nouvelles conditions de vie. Au bout de 5 jours, les examens hématologiques font apparaître les faits suivants :

1°. — Polyglobulie dans le sang périphérique, dans tous les cas, dès le deuxième jour.

2°. — Diminution du nombre des hématies

dans le sang des gros vaisseaux chez tous les animaux, sauf un. Ce dernier, un rat splénectomisé, présente une polyglobulie totale, centrale et périphérique.

3°. — Diminution de la valeur globulaire, même chez le rat présentant une polyglobulie totale.

***

La guerre de 1914-1918 voit l'essor de l'Aviation. Avec ce nouveau moyen de locomotion, la physiologie de l'altitude prend une importance encore plus grande.

Ce sont, d'abord, les aviateurs eux-mêmes qui vont servir aux investigations des physiologistes. Cependant les appareils de cette époque sont petits et instables, ce qui rend les examens à bord pratiquement impossibles.

En 1917, A. GEMELLI (30) est un des premiers à étudier les modifications du sang chez les aviateurs. Il constate, comme nous le verrons, chez ceux effectuant des vols fréquents pendant plusieurs mois, l'existence d'une polyglobulie permanente.

En 1921, W.L. CULPEPPER (22) fait des observations analogues.

Parallèlement à ces recherches, des physiologistes tentent de reproduire au laboratoire les divers facteurs physiques, chimiques et mécaniques intervenant dans le vol en avion. Dans la baisse de la pression atmosphérique, il faut envisager deux actions bien distinctes : l'une physique et l'autre chimique constituée par la diminution de la tension de l'oxygène. Nous verrons par quelles techniques on arrive à dissocier ces deux facteurs.

C'est à BARCROFT (1925) que revient le mérite d'avoir trouvé l'élément principal intervenant dans la polyglobulie au cours d'une ascencion rapide : la chasse splénique.

Certains auteurs avaient pressenti ce rôle de la rate et avaient réalisé, nous l'avons vu, des expériences sur des animaux splénectomisés. Mais leurs résultats discordants et peu démonstratifs ne les avaient pas incités à poursuivre leurs recherches dans ce sens.

J. BARCROFT s'intéresse tout spécialement aux questions touchant à l'anoxie. En 1921 (6), il va au Pérou étudier minutieusement les réactions de l'organisme en haute montagne. Puis, dès 1923 il réalise de nombreuses expériences qui lui permettent, en 1925 (5), de faire une étude complète de la fonction respiratoire du sang. De ses travaux, se dégagent deux données essentielles concernant le sang et l'anoxémie. D'abord, il décrit « la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine en fonction de la tension en oxygène dans le sang normal ». Mais surtout, il établit l'un des rôles les plus importants de la rate à savoir celui de « réservoir d'hématies ». Et il montre que cette réserve de globules rouges, mobilisée sous l'influence de facteurs divers, par le mécanisme de la splénocontraction, peut être lancée dans la circulation générale. Cette donnée est du plus grand intérêt pour l'interprétation des polyglobulies. Elle permet, en effet, de comprendre cette polyglobulie maintes fois décrite et que les auteurs ne pouvaient expliquer ni par une augmentation apparente des globules rouges, parcequ'elle est totale et trop importante, ni par une hyperactivité hématopoïétique, parce que son apparition est trop rapide.

A partir de ce moment, les recherches se multiplient et viennent confirmer et compléter les travaux de BARCROFT.

En France, dès 1926, L. BINET et son école (13, 14, 16, 82) s'attachent tout particulièrement, à l'étude de cette question. Nous aurons l'occasion de revenir sur leurs travaux.

A l'étranger, de nombreux physiologistes réalisent des recherches du même genre et aboutissent sensiblement aux mêmes conclusions.

IZQUIERDO (1928) (42), entre autres, montre que, dans l'asphyxie, le gaz carbonique, quelque soit sa proportion, n'est pour rien dans la splénocontraction. Par contre, il voit l'intervention des systèmes sympathiques et adrénalino-sécréteurs dans la polyglobulie aigue d'origine anoxémique.

⁂

Le problème de la polyglobulie en anoxie commence donc à être élucidé sur bien des points. Les chercheurs vont alors étudier, de nouveau, les modifications sanguines au cours du séjour en montagne, à la lumière des récentes acquisitions sur la question.

En 1929, Carlos MONGE (61, 62), de Lima, fait une expédition sur les Hauts Plateaux de la Cordillière des Andes, où VIAULT, le premier, avait décrit la polyglobulie des altitudes. Ses travaux, sur lesquels nous reviendrons au chapitre suivant, sont extrêmement intéressants. Ses recherches sont, d'ailleurs, centrées sur le problème de l'acclimatation à l'altitude. Et c'est ainsi que MONGE est amené à montrer que les mécanismes d'a-

daptation, et tout particulièrement la polyglobulie, peuvent, dans certains cas, devenir pathologiques.

Dans les polyglobulies décrites en montagne, les auteurs avaient presque toujours considéré les microcytes comme des formes jeunes de globules rouges, témoins d'une régénération sanguine intense. Au contraire, en 1932, A. HURTADO (41) montre, dans ces cas, l'apparition de macrocytes imparfaitement pourvus d'hémoglobine.

En 1933, W. HEIMANN (38), étudiant le mécanisme de la polyglobulie des altitudes, pense que l'accroissement de l'activité des organes hématopoïétiques a pour point de départ le déséquilibre acido-basique du sang, lequel exciterait, par l'intermédiaire de centres nerveux situés vraisemblablement dans le troisième ventricule, la moelle rouge des os.

***

A partir de 1938, la polyglobulie de chasse étant un fait acquis, on discute de son efficacité réelle. Alors que BINET et ses collaborateurs (18) estiment qu'elle joue un rôle important dans la résistance à l'anoxie aigue, D. CORDIER et J. FRANÇAIS (21) pensent que la rate ne peut remettre en circulation que des globules sénescents d'une valeur fonctionnelle moindre.

Enfin, en 1947, J. MALMEJAC, S. CRUCk et G. NEVERRE (50, 51, 52) montrent qu'à partir d'une altitude supérieure à 8.000 m., les conditions plasmatiques deviennent telles qu'elles peuvent entraîner une lyse des hématies suffisamment importante, d'une part, pour provoquer une crise

d'hémoglobinurie paroxystique, d'autre part, pour compenser l'effet polyglobulisant, et même, amener une baisse du nombre total des globules rouges.

⁂

De ce bref exposé historique, limité aux principaux travaux, une notion ressort : la complexité du problème.

Il semble aujourd'hui que l'on doive opposer radicalement :

— les effets de dépressions peu intenses mais continues, séjour en montagne, par exemple. Il s'agit d'une anoxie chronique.

— les effets d'une dépression plus importante mais de courte durée : vols en ballon ou en avion. Il s'agit alors d'une anoxie aigue.

Ce sont deux types de conditions physiologiques différentes que nous allons successivement étudier, en commençant par l'anoxie chronique.

Chapitre II

LA POLYGLOBULIE D'ADAPTATION AU COURS DE L'ANOXIE CHRONIQUE

On a l'habitude de l'appeler « Polyglobulie des Altitudes ». C'est aujourd'hui une notion bien connue. Le fait est toujours constaté chez les hommes et les animaux vivant dans des contrées très élevées par rapport au niveau de la mer, ou même, chez les ascensionnistes séjournant un temps suffisamment long à haute altitude.

Le facteur essentiel de cette augmentation du nombre des globules rouges en altitude, est la diminution de la tension partielle de l'oxygène. On sait, en effet, qu'une basse pression atmosphérique est susceptible d'agir sur l'organisme par un double effet :

— physique, par action directe de la dépression. C'est ce mécanisme qui provoque l'expansion des gaz dans les cavites closes ou, encore, une libération intempestive des gaz dissous, avec formation de bulles dans le sang ou les tissus, sous de basses pressions. Mais on conçoit difficilement

que ce mécanisme agisse au cours de séjours prolongés en altitude.

— chimique, par déficit de réoxygénation du sang au niveau des alvéoles plumonaires, la pression partielle de l'oxygène dans l'air alvéolaire ayant baissé proportionnellement, suivant les lois classiques, à la diminution de la pression atmosphérique. C'est certainement ce mécanisme chimique qui intervient ici.

La polyglobulie des altitudes peut être considérée comme une réaction d'adaptation du système sanguin oxygènophore à un déficit chronique de l'apport oxygéné. D'ailleurs, on retrouve une réaction analogue des hématies au cours d'états anoxémiques provoqués par d'autres mécanismes expérimentaux ou cliniques.

Expérimentalement, hormis un séjour en caisson à dépresion, on peut placer des animaux dans une atmosphère de pression normale, mais constituée par un mélange d'azote et d'oxygène plus pauvre en ce dernier gaz que l'air normal. On établit des équivalences entre ces mélanges gazeux et les altitudes correspondantes.

Altitudes	% correspondant d'oxygène
0 m.	20,9
1.000 m.	18,8
2.000 m.	16,3
3.000 m.	14,5
4.000 m.	12,6
5.000 m.	11,1
6.000 m.	9,7
7.000 m.	8,4
8.000 m.	7,3
9.000 m.	6,3
10.000 m.	5,4
11.000 m.	4.6
12.000 m.	3,9
13.000 m.	3,3
14.000 m.	2,8
15.000 m.	2,4

En clinique, il est courant de constater une polyglobulie au cours de nombreuses affections dont la symptomatologie comporte un syndrôme d'anoxémie : états réalisant une gêne à la circulation de l'air dans les alvéoles pulmonaires (obtruction des voies aériennes, emphysème, etc..) ; déficit du transport de l'oxygène des poumons vers les tissus : soit par diminution de la quantité d'hémoglobine (hémorragie, hémolyse), soit par diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (intoxication par l'oxyde de carbone ou par des substances méthémoglobinisantes telles que les sulfamides ou certains hypnotiques dérivés de l'aniline), soit encore par déficit circula-

toire, en particulier au cours de certaines cardiopathies congénitales, comme la maladie de Fallot, ou de l'insuffisance ventriculaire droite (par exemple, celle que réalise le « cœur pulmonaire chronique »).

I. — CARACTERES ET MECANISME DE LA POLYGLOBULINE D'ADAPTATION

A. — *Modalités de la polyglobulie d'adaptation*

La proportion dans laquelle augmente le nombre des hématies est variable. Dans une certaine mesure, elle semble liée au degré d'anoxie. Les chiffres allant de 6 à 8 Millions sont fréquemment trouvés. Certains auteurs citent même des taux plus élevés.

En ce qui concerne l'hémoglobinémie, son élévation n'est pas parallèle à celle du nombre des globules rouges. Elle s'établit bien plus lentement. Aussi distingue-t-on deux phases dans l'évolution de la valeur globulaire.

Au cours d'une première période, la polyglobulie s'est installée, mais l'hémoglobinémie n'a pas augmenté en rapport. Aussi a-t-on un abaissement de la valeur globulaire.

Au cours de la seconde phase, l'hémoglobinémie augmente progressivement ; la valeur globulaire s'élève et ne revient à sa valeur normale qu'au bout de plusieurs mois.

Au point de vue cytologique, on note une augmentation du diamètre moyen des hématies (A. HURTADO, 1932) (42) et l'apparition de formes jeunes, réticulocytes, dont certains peuvent être

nucléés. Cette polyglobulie paraît donc être le résultat de l'entrée en circulation de macrocytes imparfaitement imprégnés d'hémoglobine.

L'apparition dans le sang de ces formes jeunes d'hématies, conduit donc à admettre comme mécanisme de la polyglobulie des altitudes une hyperactivité des tissus hématopoïétiques qui libèrent plus rapidement dans le torrent circulatoire des hématies non encore arrivées à maturité.

La moëlle osseuse des sujets vivant à haute altitude a été étudiée dès 1904 par FOA (27) et 1906 par ZUNTZ, LOEWY, MULLER, et GASPERI (89). Ces travaux ont été souvent repris depuis, en particulier, en 1949, par C. F. MERINO et C. REYNAFARGE (59). On constate, du point de vue macroscopique, une hyperhémie. L'examen histologique montre une hyperplasie normoblastique, sans modification des myélocytes. Ceci manifeste une hyperactivité médullaire érythro-cytopoiétique.

En outre, il est possible qu'il existe un retour à l'activité de foyers hématopoiétiques embryonnairess, comme le tissu splénique.

B. — *Mécanisme de la polyglobulie d'adaptation*

Par quel processus l'anoxie chronique est-elle capable de susciter l'hyperactivité des organes hématopoïétiques ? La question est mal connue et par certains côtés reste encore du domaine de l'hypothèse.

Le premier point consiste à déterminer par quelle modification humorale sanguine agit le déficit en oxygène.

En 1933, W. HEIMANN ((38) admet une action secondaire par l'intermédiaire du déséquilibre acido-basique du sang.

Mais en 1945, G. OUJANSKY (65) réalise des expériences extrêmement intéressantes. Des rats normaux sont mis en parabiose avec des rats dont l'hématopoièse a été activée par un séjour prolongé en dépression baromètrique. Or, chez le partenaire normal, on constate une hypo-globulie marquée, due à une destruction intensifiée des hématies. De ces faits, l'auteur déduit que la plupart des facteurs stimulant l'érythropoïèse exercent leur action indirectement par activation de la destruction des hématies, et que ce sont vraisemblablement les produits mêmes de cette destruction qui constituent les principaux facteurs stimulant l'érythropoïèse. Il est intéressant de rapprocher ces expériences de OUJANSKY de celles de J. MALMEJAC, S. CRUCK et G. NEVERRE (1947) (50). Comme nous l'avons vu, ces auteurs ont montré que, chez le chien, l'anoxie est capable de provoquer une destruction d'hématies entraînant une hémolyse, et parfois même, une hémoglobinurie importante.

Quoiqu'il en soit, en ce qui concerne le mode de liaison entre les facteurs polyglobulisants sanguins et les organes hématopoïétiques, plusieurs mécanismes peuvent être envisagés.

On peut d'abord admettre une action directe de l'anoxémie sur ces organes. Cette hypothèse a toujours paru peu vraissemblable. Et d'ailleurs, en 1948, A. ROSIN et M. RACHMILEWITZ (70), étudiant l'action directe de l'oxygène sanguin sur des fragments exportés de moelle osseuse, ont constaté que l'anoxémie entraîne une diminution

du rythme de maturation et de multiplication des cellules souches.

Dans ces conditions, on doit penser à une action sur des centres nerveux de l'hématopoïèse, ou sur des glandes endocrines réglant cette fonction. On tend de plus en plus à admettre aujourd'hui une régulation nerveuse et endocrinienne de l'hématopoïèse par des centres diencéphalo-hypophysaires.

Divers arguments, cliniques et expérimentaux, plaident en faveur de l'existence de ces processus.

1°. — *Mécanismes endocriniens.* — Durant ces dernières années divers travaux ont mis l'accent sur le rôle de l'hypophyse dans la régulation de l'hématopoïèse.

Du point de vue clinique, SCHNAPPER (1937) (75), QUERIDO et OVERBECK (1938) (67) avaient constaté l'existence d'anémies graves au cours de syndrômes d'hypofonctionnement hypophysaire. Inversement, chez des sujets atteints de syndrômes hyperérythrémiques, GUILLAIN, LECHELLE et GARCIN (1931) (33), STOVE (1912) (81), HERZ (1926) (40) et GUNTHER (1929) (35, 36) ont mis en évidence la co-existence d'un hyperfonctionnement hypophysaire, se manifestant, parfois, simplement par un trouble des épreuves fonctionnelles comme celles de l'hyper-glycémie provoquée (HAYNAL, GRAF et MATSCH, 1949) (37), parfois même, par des signes cliniques (acromégalie, gigantisme, maladie de Cushing).

Les résultats expérimentaux concordent avec ces données cliniques. ARVY, GABE et STUTINSKY (1948) (4), chez le rat blanc, constatent, après

hypophysectomie, une anémie avec hypoplasie médullaire globale, atrophie splénique, et enfin augmentation de la sidérose. En revanche, BERTELLI, FALTA et SCHWEEGER (1910) (12) obtiennent chez le chien une polyglobulie par administration d'extraits hypophysaires.

Tous ces résultats convergent donc pour montrer que certains produits de sécrétion de la glande pituitaire sont capables d'exciter l'hématopoïèse. Or, on sait actuellement que le déficit en oxygène excite la sécrétion hypophysaire. En effet, au cours de l'anoxie, le lobe antérieur de l'hypophyse présente une diminution du nombre des éosinophiles et une augmentation de celui des chromophobes (H. SCHUBOTHE, (1940) (77), G.R. POMERAT et J.M. HORVATH (1942) (66). Chez le cobaye mort en anoxie, l'aspect général chromophobe, l'intensité des processus d'hémocrinie et de neurocrinie laissent penser que l'hypophyse est passée par une phase de sécrétion très active (R. GRAND-PIERRE et P. GROGNOT, (1945) (31).

Il est donc plausible d'admettre qu'une hypersécrétion hypophysaire entre en jeu parmi les mécanismes par lesquels l'anoxie excite l'hématopoïèse.

On sait enfin que l'anoxie augmente l'activité sécrétoire de la médullo-surrénale. L'adrénaline ainsi hypersécrétée excite l'ante-hypophyse, en ce qui concerne, en particulier, la production des cortico-stimulines (J. MALMEJAC et A. GROSS, 1950, (56).

2°. — *Mécanismes nerveux.* — GUNTHER (1929) (35, 36) émet l'hypothèse d'un centre cérébral régulateur de l'hématopoïèse. NATHAN

(1931) (64) pense qu'il existe plutôt dans le diencéphale. ROSENOW, HOFF et KEN RURE (69) localisent un centre hémorégulateur près du tuber cinéreum. L'excitation de cette région a permis à AGOSTINI (1) de provoquer une crise réticulocytaire sanguine. Pour BEER et BOHM (10) ces centres agiraient, d'ailleurs, par l'intermédiaire de facteurs humoraux. Ils sont susceptibles d'être excités par l'anoxie (HEIMANN, 1933) (38).

Enfin, l'existence probable de ces mécanismes neuro-endocriniens n'exclut pas celle possible d'autres processus, telle la diminution du rôle freinateur de la rate sur l'hématopoïèse.

II°. — SEUIL D'APPARITION DE LA POLYGLOBULIE D'ADAPTATION MODALITES DE SA DISPARITON

La question a été posée de savoir à partir de quelle altitude la polyglobulie apparaît dans le sang. En réalité la fixation d'un tel seuil est difficile étant donné la multiplicité et la complexité des facteurs intervenant.

Dans le déterminisme de l'état d'anoxie, deux éléments doivent être pris en considération : le déficit de l'apport oxygéné, conditionné par l'altitude et la dépression barométrique ; la consommation d'oxygène par l'activité organique. Or, ce dernier élément est essentiellement variable. Il est chez chaque sujet deux groupes de facteurs : les uns sont inhérents à la constitution propre de chaque individu : activité métabolique de base placée

sous la dépendance du système endocrinien, en particulier de la thyroide; facilité d'absorption et d'utilisation de l'oxygène; capacité respiratoire et faculté d'adaption de la ventilation pulmonaire et du système cardio-vasculaire. D'autres facteurs, dépendant des conditions de vie, sont toutes les causes capables d'accroître le métabolisme, telle l'activité physique ou intellectuelle, la digestion, le froid, etc... Nous avons vu (p. 26) une observation de MERCIER (1894) dans laquelle l'intensité d'une polyglobulie d'adaptation varie avec l'activité physique du sujet. On s'explique ainsi la dispârité des premiers travaux effectués sur cette question et les résultats si différents obtenus par les divers auteurs faisant pourtant leurs observations à des altitudes identiques.

Néanmoins, on peut en moyenne fixer ce seuil entre 2.000 m. et 3.000 m. C'est à cette même altitude que l'on peut voir apparaître les signes d'anoxie tissulaire (polypnée, tachycardie, hypertension, désiquilibre acido-basique du sang). En outre, c'est à partir de 3.000 m. que, dans l'air alvéolaire, la tension partielle de l'oxygène tombe au dessous de 60 mm.Hg et que, d'après la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine de BARCROFT la saturation en oxygène de l'hémoglobine diminue rapidement.

⁂

Il est également difficile de préciser le temps minimum de séjour en altitude nécessaire à l'apparition de la polyglobulie.

Les numérations globulaires ne peuvent pas donner de résultats très nets, en raison de la chas-

se splénique qui se produit au début de l'anoxie et que nous étudierons au chapitre suivant.

Les examens de moelle osseuse pratiqués sur des animaux mettent en évidence, avec plus de précision, les premiers signes d'hyper-activité hématopoïètique. FOA (1904) (27) les a observés à partir du huitième jour, seulement.

On peut supposer, d'ailleurs, que les processus hyperglobulisants peuvent entrer en jeu dès le début de l'anoxie, mais qu'il faut un certain temps pour que l'accroissement du nombre des hématies soit suffisamment important pour être accessible à nos moyens d'investigation.

***

La disparition de la polyglobulie d'adaptation, après le retour en basse altitude, a lieu en général spontanément.

Les premiers auteurs l'avaient crue extrêmement rapide. FOA (1904) cite un temps de 36 heures. Mais il s'agissait là, sans doute, d'une simple polyglobulie par chasse splénique. En réalité, le retour à la normale est plus lent. Le nombre des hématies baisse rapidement pendant les premiers jours, puis le rythme de cette baisse diminue. Pendant assez longtemps, il subsiste dans le sang un nombre de globules rouges supérieur à la normale. (MONGE, 1929) (61). La disparition de la polyglobulie est le fait d'une destrucion accélérée des hématies comme le montre les signes d'hémolyse sanguine (augmentation de la bilirubinémie indirecte par la réaction de HYMANS-VAN-DEN-BERH) (MONGE).

Mais la rate peut aussi intervenir en augmentant sa capacité de « stockage » des hématies. Ceci permettrait une réadaptation plus rapide à une nouvelle anoxie, comme on a pu d'ailleurs le constater.

III. — EFFICACITE DE LA POLYGLOBULIE D'ADAPTATION

Il est aujourd'hui banal d'affirmer que le sujet qui séjourne en montagne, s'adapte aux conditions climatiques qui lui sont imposées. L'efficacité de la polyglobulie d'adaptation est indiscutable. C'est le principal facteur d'adaptation de l'organisme à une anoxie chronique. Grâce à elle, l'intensité du transport de l'oxygène des alvéoles pulmonaires vers les tissus, est considérablement augmentée. Un certain nombre de faits mettent en évidence cette efficacité.

Le premier est que des hommes et des animaux vivent normalement, grâce au nombre élevé de leurs hématies, à de hautes altitudes dont ne pourraient s'accomoder des êtres vivant normalement au niveau de la mer. Les expériences réalisées sur des animaux séjournant de façon prolongée en caisson pneumatique, confirment ces faits.

Par ailleurs, les ascensionnistes ont pu parvenir à des altitudes de 7.000 m. à 8.000 m, sans inhaler d'oxygène, grâce à une suite d'arrêts de quelques jours, à des paliers d'altitudes progressivement croissantes.

Enfin, on sait bien qu'un sujet adapté à l'a-

noxie chronique supporte mieux des anoxies aigues. C'est ainsi que le séjour en haute montagne constitue un moyen indirect de préparer l'organisme à une plus grande tolérance. Des aviateurs ayant suivi un cours de ski à 2.000 m. d'altitude, résistent mieux à une épreuve d'anoxie aigue (inhalation d'un mélange pauvre eu oxygène correspondant à 8.000 m). Ce fait est rapporté par T. BENZINGER et H. DORING (1942) (9). Des résultats du même ordre sont obtenus par H. BECKER-FREYSENG et collaborateurs (1942) (7) après adaptation à la Jungfraujoch. A. RULH et H. STRUGHOLD (71) signalent que cinq membres de l'expédition allemande au Nanga-Parbat, qui avaient séjourné sept semaines entre 4.000 m et 7.000 m., purent atteindre, peu après, en avion, sans précaution, des altitudes que les membres de l'équipage ne supportaient qu'avec le secours de l'oxygène.

Ce sont là des faits extrêmement importants en ce qui concerne l'hygiène du personnel naviguant de l'Aéronautique.

***

Enfin, signalons pour terminer les possibilités de mauvaises tolérances de l'organisme à la polyglobulie d'adaptation. Chez certains individus, en effet, elle n'est pas sans inconvénients et peut aboutir à l'installation d'un véritable syndrôme hémopathique que C. MONGE (61) a décrit sous le nom d' « Erythrémie des altitudes » ou « Maladie des Andes ». Dans ce cas, la polyglobulie devient considérable, dépassant 10 Millions. L'état général peut être grave. Il s'agit d'un état

voisin d'érythrémies secondaires observées au cours de pneumopathies (emphysème pulmonaire) ou de cardiopathies (cardiaques noirs de Ayerza) ou, de la polyglobulie essentielle de Vaquez. Mais la « Maladie des Andes » guérit à basse altitude. En 1949, C.F. MERINO et C. REYNAFARGE (59) ont étudié le myélogramme de cette Erythrémie des altitudes. Ils trouvent outre la réaction normoblastique de la polyglobulie d'adaptation banale, une inversion du rapport myelocytes-erythrocytes, analogue à la maladie de Vaquez. Ceci tendrait à prouver qu'un autre facteur que l'anoxie intervient dans le déterminisme de cette affection.

Chapitre III

POLYGLOBULIE AU COURS DES ANOXIES AIGUES

A la « polyglobulie d'adaptation » que nous venons d'étudier, s'opposent radicalement les polyglobulies observées au cours de dépressions barométriques aigües telles que celles réalisées en ballon ou en avion.

Le mécanisme de production de ces hyperglobulies n'est pas univoque. Mais elles ont deux caractères essentiels :

— leur apparition rapide, dès le début du séjour en dépression barométrique.

— leur disparition quasi-immédiate dès le retour en pression atmosphérique normale.

Ces deux éléments les distinguent nettement de celles observées après un séjour d'une certaine durée en montagne, et qui sont dues, comme nous l'avons vu, à une hyperactivité des organes hémopoïetiques.

Comme dans le cas de la Polyglobulie d'adaptation, parmi les conditions réalisées par le

séjour en altitude, celle qui intervient essentiellement pour provoquer la polyglobulie, est le déficit en oxygène. En effet, expérimentalement, on obtient une élévation du taux des hématies sanguines en faisant inhaler à l'animal (oiseaux, cobayes, lapins, chiens, rats) un mélange gazeux pauvre en oxygène (J. SELLIER, 1895 (79) ; C. DAVID, 1913, (24) ; H. C. DALLWIG, A. KOLLS et A. S. LOEVENHART, 1915 (23).

Plusieurs facteurs interviennent dans la production de la polyglobulie au cours d'une anoxie aigue. Mais, leur intervention se fait à des degrés d'anoxie différents.

Pratiquement, on peut distinguer deux groupes de processus hyperglobulisants :

— ceux intervenant au cours d'anoxies relativement modérées, correspondant à des altitudes inférieures à 5.000 m. Il s'agit surtout alors de polyglobulies apparentes, relatives.

— ceux intervenant au cours d'anoxies plus intenses, correspondant à des altitudes supérieurs à 5.000 m. Il s'agit alors de polyglobulies réelles, dues essentiellement à la chasse spénique.

— Enfin, nous verrons qu'une anoxie intense est capable, en outre, de provoquer des destructions de globules rouges. Cet effet, inverse du précédent, vient les diminuer, et peut même, dans certains cas, les contrebalancer complètement.

I. — CAS D'ANOXIES CORRESPONDANT A DES ALTITUDES INFERIEURES A 5.000 m.

Dès le début d'un séjour en dépression baro-

métrique correspondant à des altitudes comprises entre 2.000 m. et 5.000 m., (le seuil d'apparition est susceptible de varier selon les sujets et les circonstances de l'expérience), aussi bien chez l'homme que chez les animaux les plus divers, on constate une augmentation du nombre des hématies par mm3 de sang.

Cette polyglobulie présente les deux caractères suivants :

— Elle est relativement peu importante, en général inférieure à 1 Million.

— Au point de vue cytologique, on n'observe dans le sang aucune anomalie morphologique des hématies.

Parmi les explications proposées pour expliquer cette polyglobulie, deux seulement méritent d'être retenues.

a) Hémoconcentration par deshydratation : Ce mécanisme a été invoqué pour la première fois en 1895 par E. GRAWITZ (32), qui pensait à une augmentation de l'évaporation pulmonaire en raison de l'abaissement du degré hygrométrique de l'air en altitude. En réalité, l'obtention expérimentale de résultats identiques au caisson pneumatique infirme cette conception (FOA, 1904) (28). Mais l'anoxie entraîne un départ exagéré d'eau par l'hyperventilation *pulmonaire*. Or, celle-ci est en réalité compensée par une oligurie décrite par divers auteurs, en particulier J. MALMEJAC et coll. (1942) (53, 54, 55).

D'ailleurs, ZUNTZ (1897) (88) a calculé que, pour observer une augmentation notable du nombre des hématies, il faudrait que l'organisme perde une telle quantité d'eau que le poids du

corps en serait sensiblement diminué. Or, une telle perte de poids n'a jamais été enregistrée (FOA), hormis le cas d'une sudation intense au cours d'une ascencion pédestre, ou du fait d'une grande chaleur (cas rare en altitude).

Donc, en fait, l'hémoconcentration par perte d'eau ne participe que de manière insignifiante à cette polyglobulie.

b) Polyglobulie par déplacement d'hématies : Au dessous de 5.000 m., la polyglobulie est généralement périphérique. En effet, chez l'animal, alors que le taux des hématiés est augmenté dans le sang prélevé par piqûre des capillaires cutanés, il ne varie pas dans le sang obtenu par ponction du cœur ou d'une grosse artère (ARMAND DELLILE et MAYER, 1904 (2); GUILLEMARD et MOOG, 1907 (34). Des observations analogues sont faites en ce qui concerne l'hémoglobinémie (LAPICQUE, 1904) (47).

Et, d'ailleurs, MALASSEZ a montré que normalement le nombre des globules rouges est plus élevé dans le sang central que dans le sang périphérique. Il ne s'agirait, donc, que d'une exagération de cette différence dans la répartition des hématies sous l'effet de phénomènes vasomoteurs. On sait que l'anoxémie, au début, provoque une constriction des artères et artérioles, et une dilatation des capillaires. FOA (28) qui avait montré cette action vasodilatatrice capillaire de l'anoxie, conçoit ainsi le mécanisme : « Du fait de la stase créée dans les vaisseaux superficiels dilatés, les corpuscules rouges, en tant qu'éléments morphologiques les plus pesants, circulent moins activement et se déposent dans les capillaires ».

En outre, en altitude, des facteurs autres que l'anoxie, peuvent s'ajouter à elle pour provoquer ces modifications de la répartitions des hématies : la lumière (ZUNTZ, 1897, (88) et le froid (LAPICQUE, 1904, (47). Leur intervention est néanmoins accessoire. En effet, FOA puis GUILLEMARD et MOCG ont montré que si l'on maintient les sujets d'expérience à l'abri de la lumière et du froid, la polyglobulie périphérique apparaît quand-même. Son déterminisme essentiel est donc la diminution de la tension partielle de l'oxygène.

II. — CAS D'ANOXIES CORRESPONDANT A DES ALTITUDES SUPERIEURES A 5.000 m.

Lorsque l'organisme est placé sous une dépression barométrique plus accentuée que celle correspondant à une altitude de 5.000 m., (cette limite étant en réalité schématique et pouvant varier selon les individus et les circonstances), on assiste à l'apparition de troubles groupés sous le terme général de « mal de l'altitude ». Ce dernier est bien connu; nous ne ferons, donc, que rappeler qu'il est caractérisé par une atteinte des des fonctions psychiques, des fonctions de relation et des fonctions végétatives.

Mais, le point qui nous intéresse ici, est qu'en même temps, on constate un accroissement *brutal et très important* du nombre des hématies qui, chez l'homme, peut atteindre et même dépasser 8 Millions au mm3.

Nous avons personnellement réalisé chez le chien des expériences de vérification à ce sujet.

L'animal étant placé dans un caisson à dépression, nous avons établi la numération de ses hématies avant et après l'épreuve. Cette mesure hématologique a été faite à la cellule de Spencer, le sang étant dilué dans la pipette mélangeur de Potain avec le liquide de Hayem. Voici, à titre d'exemple, le protocole de l'une de nos expériences :

— Chien de 14 Kg, en bonne santé apparente.

— Avant épreuve : 8.000.000 hématies par mm3.

— En 15 minutes, ont établit une dépression correspondant à 8.000 m., sous laquelle on laisse l'animal durant trois heures. Pendant ce laps de temps, il reste en général assis ou couché, somnolent au fond du caisson.

— La recompression est ensuite faite en dix minutes.

Nous établissons immédiatement sa numération globulaire ; on trouve alors 9.450.000 hématies par mm3.

Dans d'autres expériences, nous avons réalisé l'anoxie en faisant inhaler à l'animal, au moyen de soupapes de Tissot branchées sur sa trachée, un mélange gazeux pauvre en oxygène. Voici un cas type :

— Chienne de 8 Kg, chloralosée, chez laquelle on enregistre la pression artérielle et le pneumogramme. La numération globulaire donne 4.100.000 hématies.

— Pendant deux heures nous lui faisons inhaler un mélange d'azote et de 7% à 8% d'oxygène (anoxie correspondant à 7.000 m. à 8.000 m.). On constate une élévation de la pression artérielle et une hyperventilation. En même temps, le nombre des globules rouges s'élève. A la fin de l'expérience, il est de 7.550.000.

Ce sont là des résultats classiques.

Au point de vue hématologique, on trouve, parmi les hématies normales, des microcytes et des poïkylocytes aux formes les plus variées,

dont quelques uns présentent même des bords segmentés et crênelés. L'hémoglobine condensée peut donner à la cellule un aspect pycnotique. Ce sont ces microcytes et ces poikylocytes que les anciens auteurs avaient considérés comme des formes jeunes de globules rouges et interprétés comme les témoins d'une hématopoïèse intense.

En fait, cette polyglobulie, pouvant se manifester dès les premiers instants de l'anoxie, est beaucoup trop rapide pour rendre vraissemblable un tel mécanisme.

En réalité, la seule explication capable de rendre compte de cette polyglobulie, est une mobilisation de globules rouges normalement stockés dans divers territoires vasculaires et, lancés dans la grande circulation.

La rate constitue le principal réservoir d'hématies, comme l'ont montré, dès 1925, BARCROFT et ses collaborateurs (5).

En outre, quoiqu'à un degré bien moindre, il est possible que le foie et le tissu cellulaire sous-cutané puissent jouer un rôle analogue (P. LAMSON, 1915 (6); A. KROCH, 1929 (45).

C'est un fait bien connu, actuellement, que l'anoxie provoque une énergique spléno-contraction. Celle-ci relève d'un mécanisme double :

— nerveux direct, par excitation réflexe des centres vasomoteurs.

— humoral, par excitation des centres adrénalino-secréteurs (W.B. CANNON et R.C. HOSKINS, 1911 (20) ; L. BINET et J. LANXADE, 1936 (17) ; H. HERMANN et F. JOURDAN, 1942 (39) ; G. LEHMAN et MICHAELIS, 1942 (18); J. MALMEJAC et coll., 1942 (54, 55). Les centres adrénalino-

sécréteurs sont très résistants à l'anoxie. Ils restent en hyperfonctionnement, alors que les autres centres, vaso-moteurs en particulier, donnent déjà des signes de défaillance (J. MALMEJAC et G. CHARDON, 1946, (19).

Cette spléno-contraction est le facteur primordial de la polyglobulie. Son seuil d'apparition, chez le chien chloralosé, est à 8.000 m. (soit une tension partielle de l'oxygène de 56 mm. Hg.). C'est le même que celui de la polyglobulie (BEYNE, BINET et STRUMZA, 1934, (14).

Le rôle de la rate est ici bien mis en évidence à partir de 1926, par BINET et ses collaborateurs (16, 32, 13). Les anoxies sont créées soit par asphyxie, soit par dépression barométrique, soit, enfin, par inhalation de mélanges gazeux pauvres en oxygène. Or, chez l'animal splénectomisé, la polyglobulie n'apparait pas. Il en est de même si les vaisseaux du pélicule splénique ont été pincés par un clamp vasculaire. Cependant, si, au cours de l'anoxie ou immédiatement après, on ôte ce clamp, le nombre des hématies augmente brusquement.

On sait enfin qu'une splénocontraction, provoquée par injection endoveineuse d'adrénaline, fait apparaître une polyglobulie rigoureusement analogue à celle de l'anoxie.

La rate, apparaît donc comme devant être, en se contractant, l'organe essentiel de la polyglobulie des anoxies aigües. Il s'agit d'une polyglobulie par chasse splénique (polyglobulie de chasse).

Par ailleurs, ce seuil de 8.000 m., établi expérimentalement par BEYNE, BINET et STRUMZA, n'a pas une valeur absolue. Pratiquement,

en effet, il peut être considérablement abaissé. Comme le font remarquer ces mêmes auteurs, (15), il est fonction, non pas du déficit en oxygène dans l'air inhalé, mais en réalité, du degré d'anoxémie. Or, celui-ci dépend de trois facteurs : l'apport d'oxygène au sang, la quantité et le pouvoir de fixation de l'hémoglobine, et enfin, la consommation d'oxygène par les tissus. Ce dernier facteur est extrêmement important. Il est conditionné par des causes diverses (activité physique, froid, activité thyroïdienne, etc...), qui peuvent s'ajouter à la dépression barométrique pour augmenter l'anoxémie. Enfin, divers éléments peuvent, indépendamment de l'anoxie, augmenter directement l'adrénalino-sécrétion et, de ce fait, favoriser la splénocontraction. C'est par exemple, le cas de l'émotion.

Pour ces diverses raisons, la polyglobulie de chasse a pu être décrite à des altitudes inférieures à 8.000 m., et même au dessous de 5.000 m. (J. GAULE, 1901, (29) ; CALUGAREAUNU et V. HENRI, 1901, (19) ; MONGE, 1929 (61, 62).

⁂

La polyglobulie de chasse apparaît comme une réaction correctrice à l'anoxie aigue ; mais on a pu discuter de sa réelle efficacité. En effet, on sait aujourd'hui que la rate représente « le cimetière » des vieux globules rouges qui vont y être définitivement détruits par les hémolysines spléniques. La polyglobulie de chasse n'ajouterait donc au torrent circulatoire général que des globules sénescents, ayant individuellement une valeur fonctionnelle très diminuée (D. CORDIER et J. FRANÇAIS, 1938, (21).

Nous même, au cours d'expériences que nous avons réalisées avec l'aide de Monsieur A. GROSS, Assistant au Laboratoire de Physiologie de l'Université d'Alger, avons tenté de vérifier le fait, en marquant des hématies par injection de phénylhydrazine. On sait, en effet, que ce poison, injecté par voie endo-veineuse, entraîne, d'une part, une destruction d'une certaine proportion des globules rouges, d'autre part, transforme une partie de l'hémoglobine des hématies restantes en méthémoglobine, marquant ces cellules de granulations dites « granulations de Heinz » que l'on voit parfaitement bien sur des frottis colorés au bleu cresyl brillant et examinés sur fond noir. Au début, toutes les hématies sont ainsi marquées. Puis, progressivement, le pourcentage d'hématies marquées diminue. Or, les vieux globules marqués sont stockés par la rate avant d'être détruits. En effet, une splénocontraction provoquée soit par l'anoxie, soit par injection d'adrénaline, entraîne une polyglobulie passagère avec simultanément une élévation du taux des hématies marquées. Voici une expérience type :

— Chienne de 4 Kg,300, bonne santé apparente.

— 7 Janvier : Injection intraveineuse de 2cg/Kg de poids de phénylhydrazine.

— 13 Janvier : Numération des hématies : 1.950.000 dont 14% ont des granulations de Heinz.

16 h. 55. Injection endo-veineuse de 0,2 mg d'adrénaline.

17 h. 35. Numération des hématies : 2.900.000 dont 21% sont marqués.

D. CORDIER et J. FRANCAIS (21) montrent que l'hémoglobine du sang efférent splénique présente une courbe de saturation en oxygène différente de celle du sang général; ce pigment subirait dans la rate des modifications physico-chimiques, dimi-

nuant sa valeur fonctionnelle. D'ailleurs, des chiens splénectomisés résistent à l'anoxie de façon à peu près analogue aux témoins intacts. Bien mieux, il est possible de soustraire à l'animal dératé le tiers de ses globules rouges (en remplaçant le volume de sang prélevé par un volume égal de sérum physiologique) sans modifier sa résistance à l'anoxie.

Nous même, sur des rats splénectomisés séjournant au caisson à dépression, avons fait des constatations du même ordre. Leur sensibilité au déficit en oxygène est, en effet, la même que celle des témoins pour des altitudes allant de 6.000 à 13.000 mètres.

Par contre, L. BINET et STRUMZA, (18) utilisant des mélanges gazeux pauvres en oxygène, mettent en évidence une efficacité indiscutable de la polyglobulie de chasse, lorsque l'anoxémie est brusquement instituée et qu'elle ne dépasse pas certaines limites.

En réalité, le problème semble extrêmement complexe. Il semble que les résultats soient essentiellement fonction des conditions expérimentales.

Enfin, en ce qui concerne l'efficacité de la polyglobulie de chasse, un dernier point reste à discuter, c'est son existence chez l'homme. Dès 1901, J. GAULE (29) l'avait décrite au cours d'ascensions en ballon, dès l'altitude de 5.000 m. Par la suite, d'autres auteurs l'ont retrouvée, en particulier MONGE, 1928 (61, 62) au cours d'ascensions rapides en montagne par chemin de fer. Il faut pourtant noter que, en pareils cas, d'autres facteurs, comme le froid, pouvaient jouer.

Récemment, M. FAVE et G. RINGENBACH,

(26) ont étudié la polyglobulie chez les aviateurs. Parmi les membres des équipages de bombardiers, volant à haute altitude, en inhalant de l'oxygène, ils trouvent non une polyglobulie, mais une hypoglobulie importante et prolongée (20% à 40%). Pendant cette expérience, les sujets ont pu être placés dans un véritable état d'hyperoxie, capable de provoquer un abaissement du taux des globules rouges sanguins (TURSLEY et coll., 1949, (84). Par contre, au cours de vols sur avions de tourismes, entre 2.000 m. et 4.000 m., sans inhalation d'oxygène, FAVE et RINGENBACH constatent chez 22% des individus une légère augmentation des hématies (6% à 7%). Les auteurs concluent que les différences entre ces résultats constatés au cours de vols réels, et les données expérimentales classiques sont surtout le fait de différences de conditions.

III. — DESTRUCTION DES HEMATIES PAR L'ANOXIE

Dès 1928, MONGE (61) avait constaté chez certains sujets, au cours même du séjour en altitude, des signes d'hémolyse, par la réaction de Hymans Van-Den-Bergh.

Des expériences récentes ont montré que, dans certains cas, l'anoxie aigue peut exercer un effet de lyse des hématies, capable de diminuer, voir même, de supprimer l'effet polyglobulisant.

Ceci ressort des expériences rapportées par J. MALMEJAC, S. CRUCK et G. NEVERRE, 1947 (50, 51, 52). Celles-ci sont réalisées sur des chiens

non anesthésiés, n'ayant subi aucun traumatisme, et soumis à des épreuves prolongées de 3 h. à 9 h., au caisson. Les auteurs constatent ainsi que, sous des dépressions correspondant à des altitudes de 8.000 m., le sang est fréquemment hémolysé. Dans un cas typique où l'expérience dure 7 h. on observe même une hémoglobinurie avec une diminution du nombre des hématies de près de 2 Millions par mm3, mais sans modification de la résistance globulaire. Par contre, chez le même animal, si l'on pratique une épreuve de même durée mais sous dépression correspondant à 7.000 m., aucun phénomène d'hémolyse n'est constaté.

L'anoxie est donc susceptible de provoquer la lyse des globules rouges. Le mécanisme de cette hémolyse n'a pu être encore précisé. Peut-être s'agit-il d'une augmentation de la sécrétion des hémolysines par la rate et l'ensemble du tissu réticulo-endothélial. Ce n'est là encore qu'une hypothèse.

⁂

Au total, l'action de l'anoxie aigue sur les globule rouges paraît complexe. On a en effet un véritable conflit entre :

— d'une part, la splénocontraction qui chasse dans le torrent circulatoire général les hématies que la rate tient normalement en stock.

— d'autre part, un effet d'hémolyse qui a tendance à diminuer le nombre des hématies circulantes.

En général, l'effet splénique polyglobulisant l'emporte. Mais, dans certaines conditions, (anoxies

intenses et prolongées), l'effet hémolysant peut prendre le dessus et, l'on a alors hypoglobulie.

Ce mode d'action complexe de l'anoxie n'est pas unique. Nous avons vu que, sur la mœlle osseuse, le déficit en oxygène a un effet freinateur direct de l'activité hématopoïétique, alors qu'il excite, au contraire, les centres nerveux et endocriniens qui règlent cette fonction ; en fait, c'est ce dernier effet, central, qui l'emporte. De même, au point de vue vaso-moteur, on observe un conflit entre une action vaso-dilatatrice périphérique, directe sur les fibres lisses vasculaires, et une action vaso-constrictrice d'origine centrale.

On pourrait voir là une véritable loi générale de la physiopathologie du déficit en oxygène.

Chapitre IV

ACTION D'ANOXIES AIGUES REPETEES

Il s'agit là d'un problème extrêmement intéressant en ce qui concerne la pratique de l'Aéronautique. Il consiste à discuter de la question si controversée de l'adaptation et de la fatigue.

En réalité, cette question est délicate à envisager, car on doit tenir compte, d'une part, de l'intensité et de la durée de chaque anoxie, et, d'autre part, du rythme, de la fréquence et du nombre des épreuves. Aussi n'est-il pas étonnant que, dans les travaux consacrés à ce sujet, les résultats soient divergents et ne permettent pas d'apporter une solution définitive.

***

Nous avons vu que le séjour prolongé en altitude provoque une augmentation progressive du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine. Ce phénomène entre dans le cadre des réactions d'adaptation à l'anoxie chronique.

On pourrait penser que la répétition d'anoxies aigues peut aboutir à un résultat analogue. Or, l'expérience montre qu'il est loin d'en être

toujours ainsi. En effet, dans ce cas, à côté de la tendance à l'adaptation, apparait un élément nouveau : la fatigue. Et suivant la prédominance de l'un ou l'autre de ces deux facteurs opposés, on pourra avoir des effets totalement différents. Nous allons envisager succinctement chacun de ces deux éléments.

I. — L'ADAPTATION

Nous avons déjà cité les travaux de GEMELLI 1917, (30). Cet auteur, examinant, au sol, le sang d'une quarantaine d'aviateurs volant tous depuis, au moins, six mois, avait constaté une augmentation du nombre des hématies, pouvant s'élever jusqu'à 6.800.000 par mm3, et de l'hémoglobine dont le taux peut atteindre 113%.

Cette polyglobulie constatée à terre, plusieurs heures ou même plusieurs jours après un vol, ne peut être qu'une polyglobulie d'adaptation d'origine hématopïètique. Notons toutefois qu'en 1917, les avions ne dépassaient guère 3.000 m. ou 4.000 m. d'altitude. On peut donc simplement en déduire que la répétition d'anoxies aigues légères peut créer un état d'excitation du système hématopoiétique, comparable à celui constaté en montagne.

II. — LA FATIGUE

Dès que les anoxies sont un peu plus importantes et souvent répétées, l'adaptation ne se fait plus.

C'est ce que montrent des expériences réalisées en 1938 par H. G. ARMSTRONG et J. W. HEIM (3). Ils placent deux groupes de sujets sous des dépressions équivalentes à 3.500 m., d'une durée de 4 ou 7 heures et répétées chaque jour, pendant un mois. Or, ils n'observent, en aucun cas, des modifications sanguines suffisantes pour conclure à une adaptation.

Dans d'autres expériences, les mêmes auteurs soumettent des lapins à des anoxies de brève durée mais très fréquentes. Ils constatent qu'après une période assez courte pendant laquelle la tolérance est légèrement augmentée, la résistance des animaux s'affaiblit petit à petit, en même temps que le taux d'hémoglobine diminue progressivement dans le sang.

On assiste là, donc, après un début d'adaptation, à l'instalation d'un état d'épuisement qui l'emporte sur le premier.

D'ailleurs, cet épuisement s'étend à toutes les fonctions organiques, en particulier aux fonctions neuro-endocriniennes. Il se traduit par des troubles psychiques et une adynamie générale que pourraient expliquer, en partie, les modifications structurales de la cortico-surrénale (H. G. ARMSTRONG et J. W. HEIM).

***

Envisagé sous un autre aspect, le problème a été posé en recherchant les modifications éventuelles de la résistance aux radiations du tissu hématopïètique chez un sujet anoxémique. C'est là, d'ailleurs, une question qui prend actuellement,

avec l'avènement de l'Ere Atomique, un intérêt pratique accru.

Pour J. A. SCHACK et R.C. MAC DUFFEE, 1949 (72), la radio-résistance de la mœlle osseuse serait accrue après une série d'épreuves en anoxie. Bien entendu, il s'agit là d'un problème tout nouveau qui ouvre la voie à de nombreuses recherches.

III. — HYPOTHESES CONCERNANT LES PHENOMENES OBSERVES

Comment peut-on s'expliquer cette action, en apparence paradoxale, d'anoxies répétées tendant à provoquer suivant les cas, soit une adaptation, soit une fatigue ?

« La vie », nous dit Claude Bernard, « est le résultat d'un conflit entre un organisme et un milieu approprié ». Le résultat de ce conflit est donc de réaliser un équilibre incessant entre cet organisme et ce milieu. S'il vient à être rompu, aussitôt des mécanismes correcteurs entrent en jeu. Or, l'organisme possède une capacité d'adaptation très étendue. Sa réaction immédiate dépasse, en général, l'effet à corriger. Ensuite, par des oscillations successives, les mécanismes régulateurs arrivent à compenser exactement les effets de l'agent perturbateur.

Prenons l'exemple des modifications globulaires sanguines sous l'effet d'une anoxie prolongée. Le déficit en oxygène provoque rapidement une splénocontraction qui lance dans le torrent circulatoire des hématies supplémentaires. Dans

un second temps, l'entrée en jeu d'une hyper-activité hématopïétique rend le sang assez riche en hématies et en hémoglobine pour compenser la diminution de l'apport d'oxygène au niveau des tissus. Une adaptation parfaite est alors réalisée.

Par contre, l'interruption et la reprise successive de l'anoxie déclanche chaque fois des mécanismes correcteurs qui doivent, à chaque épreuve, repartir de zéro pour aboutir à des réactions dépassant plus ou moins le but recherché. Or, le fonctionnement « à rendement maximum » de ces processus de défense, qu'il s'agisse de centres neuro-endocriniens régulateurs, d'éléments actifs comme la fibre musculaire lisse, ou du tissu hématopoïètique, finit par les épuiser plus ou moins rapidement. C'est ainsi que la rate se contracte avec une intensité de moins en moins grande, et que la mœlle osseuse ralentit progressivement son activité. La polyglobulie de chasse diminue d'efficacité ; le nombre des hématies et l'hémoglobinémie diminuent petit à petit dans le sang.

Toutefois, si les anoxies sont assez peu intenses pour n'exciter que légèrement les centres régulateurs, ou suffisamment espacées pour permettre à ceux-ci de récupérer tout leur potentiel d'action entre temps, on peut assister à une stimulation et à un développement des réactions de défense. On a alors, d'une part, une adaptation, d'autre part et surtout, un accroissement des possibilités d'adaptation. Autrement dit, il y a non seulement une légère augmentation du taux globulaire sanguin permanent, mais aussi possibilité pour l'organisme d'accroître très rapidement, en cas de besoin, le nombre de ses hématies. C'est ce qui ce

produit dans le cas des vols à altitude relativement basse, étudiés par GEMELLI, et aussi dans celui de séjours courts mais fréquents en montagne ou encore des efforts musculaires soutenus et réguliers que nécessite l'entrainement physique. Et nous retrouvons ainsi cette règle d'hygiène classique, concernant le Personnel Naviguant de l'Aéronautique, pour lequel, pendant les périodes de repos, les séjours en montagne et la pratique des sports constituent une base excellente pour faciliter l'entraînement et l'adaptation aux futures conditions du vol.

CONCLUSIONS

I. — Dans l'étude du comportement des éléments de la lignée rouge sanguine au cours de l'anoxie, deux cas totalement différents sont à considérer :

— l'anoxie chronique telle quelle est réalisée par un séjour prolongé en montagne.

— l'anoxie aigüe représentée par une ascension en ballon ou un vol en avion.

II. — Dans le cas de l'anoxie chronique, on observe une polyglobulie d'adaptation due à un hyperfonctionnement des organes hématopoïétiques vraissemblablement sous la dépendance d'une hyperactivité d'appareils régulateurs neuro-endocriniens dont on connait bien mal, aujourd'hui encore, les principaux rouages.

III. — Dans le cas de l'anoxie aigüe, on constate aussi une polyglobulie. Elle peut déjà se manifester à faible altitude : elle n'est alors qu'apparente, due surtout à des phénomènes vaso-moteurs. Par contre, pour un déficit en oxygène plus poussé, il s'agit d'une polyglobulie réelle, polyglobulie de chasse déterminée essentiellement par la

spléno-contraction. Son efficacité réelle est pourtant discutée : les hématies stockées par la rate seraient sénescentes et de valeur fonctionnelle diminuée.

IV. — Fait important, une anoxie aigüe très poussée est susceptible de provoquer une lyse des hématies; elle est alors capable de diminuer, voire même, de contrebalancer l'effet polyglobulisant de la chasse splénique et d'entraîner, dans les cas extrêmes, une hémoglobinurie paroxystique.

V. — La répétition d'anoxies aigües assez importantes entraîne moins une adaptation qu'un état de fatigue dont les modifications de la lignée érythrocytaire sont les témoins.

BIBLIOGRAPHIE

1. AGOSTINI L. — Sur la régulation neuro-humorale de l'hémopoièse. Rass. Neuroveget. Ital., 1949, **7**, 1/25.

2. ARMAND-DELILLE P. et MAYER A. — Expérience sur l'hyperglobulie des altitudes. J. Physiol. et Path. gén., 1904, **6**, 466/475.

3. ARMSTRONG H.G. — Principles and Practice of Aviation Médecine. Baillière, Tindall et Cox, édit., Londres, 2e édit., 1943.

4. ARVY L., GABE M. et STUTINSKY. — Le retentissement de l'hypophysectomie sur l'hématopoièse du rat albinos. Rev. Hématol Fr., 1948, **3**, 154/179.

5. BARCROFT J. — The respiration function of the blood. University Presse, Cambridge, 1925.

6. BARCROFT J., BINGER C.A., BOCK A.V., DOGGART J.H., FORBES H.S., HARROP G., MEAKINS J.C., REDFIELD A.C. — Observations upon the effects of high altitude on the physiological processes of the human body, carried out in the Peruvian Andes, chiefly at Cerro de Pasco. Philos. Trans., 1921-1923, **24**, 351/480.

7. BECKER-FREYSENG H., LOESCHCKE S.H., LUFT U. et OPITZ E. — Höhenanpassung am Jungfraujoch. I Mitt. Untersuchungen der Atmung und des Blutes unter Ruhebedingungen. Luftfahrtmed., 1942-1943, **7**, 180/204.

8. BENSAUDE R. — Recherches hématologiques au cours d'une ascension en ballon. C.R. Soc. Biol., 1901, **53**, 1084/1086.

9. BENZINGER T. et DORING H. — Hôhenanpassung für 8.000 m. erworben auf 2.000 m. ù. M. nacheinem Bericht der Luftwaffe Rechlin vom 29 mai 1941. Luftfahrtmed., 1942-1943, **7**, 141/149.

10. BERR et BOHM. — cités par : HAYNAL E., GRAF F. et MATSCH E. — Le rôle du système hypophyso-hypothalamique dans la pathogénie de l'érythrémie. Sem. Hop. Paris, 1949, **25**, 3489/3501.

11. BERT P. — Sur la richesse en hémoglobine du sang des animaux vivants sur les hauts lieux. C.R. Acad. Sci., 1882, **94**, 805/807.

12. BERTELLI G., FALTA W., SCHWEEGER D. — Uber die Wechselwirkung dër Drûsen mit innerer sekretion ueber chremotaxis. Ztschr. f. Klin. Med., 1910, **71**, 23.

13. BEYNE J., BINET L. et STRUMZA M.V. — Variation numérique des hématies en dépression atmosphérique. Relation avec les besoins en oxygène. C. R. Soc. Biol., 1934, **116**, 988/990.

14. BEYNE J., BINET L. et STRUMZA M.V. — Dépression atmosphérique et variations numériques des hématies. C.R. Soc. Biol., 1934, **116**, 1080/1083.

15. BEYNE J., BINET L. et STRUMZA M.V. — Sur le mécanisme de la polyglobulie d'origine respiratoire. C.R. Soc. Biol., 1935, **118**, 1177/1179.

16. BINET L., CARDOT H. et WILLIAMSON R. — Le rôle de la rate dans la détermination de la polyglobulie asphyxique. C.R. Soc. Biol., 1926, **95**, 262.

17. BINET L. et LANXADE J. — Taux d'adrénaline dans les capsules surrénales chez les chiens soumis à la dépression barométrique. C.R. Soc. Biol., 1936, **122**, 1011/1012.

18. BINET L. et STRUMZA M.V. — Hypoglobulie, polyglobulie et variations de la durée de résistance à l'anoxémie aigüe. C.R. Soc. Biol., 1939, **131**, 890/891.

19. CALLUGAREANU et HENRI V. — Résultats des expériences faites pendant une ascension en ballon. C.R. Soc. Biol., 1901, **53**, 1037/1039.

20. CANNON W.B. et HOSKINS R.G. — The effects of as-

phyxia, hypernœa and sensory stimulation on adrenal secrétion. Amer. J. Physiol., 1911-12, **29**, 274/279.

21. CORDIER D. et FRANÇAIS J. — Modifications de la courbe de l'hémoglobine du sang asphyxique. Rôle de l'acidose et de la polyglobulie. Ann. Physiol. Physicochim. Biol., 1938, **14**, 504/506.

22. CULPEPPER W.L. — Blood changes in the aviator. Milit. Surg., 1921, **48**, 180/185.

23. DALLWIG H.C., KOLLS A.C. et LOEVENHART A.S. — The mechanism adapting the oxygen capacity of the blood to the requirements of the tissues. Amer J. Physiol., 1915-16, **39**, 77/108.

24. DAVID O. — Die therapeutische verwertung sanerstoffarmer Luft béi Anâmien. Dtsch. Arch. Klin. Med., 1913, **109**, 129/150.

25. EGGER. — cité par : QUIZERNE P. — Des polyglobulies, Thèse Paris, 1902.

26. FAVE M. et RINGENBACK G. — Etudes hématologiques sur les aviateurs : à la recherche de la polyglobulie d'altitude. Press. Méd., 1950, **58**, 525.

27. FOA C. — Les changements du sang sur la haute montagne. Arch. Ital. Biol., 1904, **41**, 93/100.

28. FOA C. — Critique expérimentale des hypothèses émises pour expliquer l'hyperglobulie de la haute montagne. Arch. Ital. Biol., 1904, **41**, 101/110.

29. GAULE J. — L'augmentation des globules rouges du sang dans l'ascension en ballon. C.R. Acad. Sci., 1901, **133**, 903/904.

30. GEMELLI A. — Sur la composition du sang des aviateurs. Arch. Ital. Biol., 1917, **67**, 197/205.

31. GRANDPIERRE R. et GROGNOT P. — Les lésions anatomopathologiques observées en grande altitude. 1° Congrès Nat. Aviat. française, Paris, 1945, Rapport 15/37.

32. GRAWITZ E. — Ueber die Einwirkung des Hôhenklimas auf die Zusammenset setzung des Blutes. Berl. Klin. Schr., 1895, **32**, 713/715 740/744.

33. GUILLAIN G., LECHELLE P. et GARCIN R. — La polyglobulie de certains syndrômes hypophysaires et hypophyso-tubériens C.R. Soc. Biol., 1931, **106**, 515.

34. GUILLEMARD H. et MOOG R. — Observations faites au Mont Blanc sur les variations du sang aux hautes altitudes. J. Physiol. Path. gén., 1907, **9**, 17/23.

35. GUNTHER H. — Uber « zerebrale » Polyglobulie ; Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1929, **165**, 41.

36. GUNTHER H. — Uber die Beiziehung endokriner Organe zur Entstchung der Polyglobulie und über klinische typen hormonal bedingter Polyglobulie. Endokrinologie, 1929, **4**, 96.

37. HAYNAL E., GRAF F. et MATSCH E. — Le rôle du système hypophyso-hypothalamique dans la pathogénie de l'érythrémie. Sem. Hop. Paris, 1949, **25** 3498/3501.

38. HEIMANN W. — Blutbildung und Blutregeneration unter Luftdruckerniedrigung. Acte aerophysiol., 1933-34, **1** (2), 61/64.

39. HERMANN H. et JOURDAN F. — Effets de la dépression barométrique progressive sur l'adrénalino-sécrétion chez le chien. C.R. Soc. Biol., 1942, **136**, 602/603.

40. HERTZ O. — Polycythaemia idiopathica. Ztschr. f. Kinderk., 1926, **40**, 151.

41. HURTADO A. — Studies at high altitudes. Blood observations on the Indian natives of the Peruvian Andes. J. Physiol., 1932, **100**, 487/505.

42. IZQUIERDO J.J. — The polycythemia of acute anoxemia and its relation to the sympathico-adrenal system. Am. J. Physiol., 1928, **86**, 145.

43. JOURDANET D. — Influence de la pression atmosphérique sur la vie de l'homme ; climats d'altitude et climats de montagne. Masson, édit., Paris, 1868.

44. KOEPPE - cité par QUIZERNE P. — Des polyglobulies, Thèse Paris, 1902.

45. KROCH A. — The anatomy and physiology of the capillaries. Yale University Press, New Haven, 1929.

46. LAMSON P. — Role of the liver in acute polycythemia. J. Pharm. and Exp. Terap., 1915-1916, **7**, 169, **8**, 167; **9**, 129.

47. LAPICQUE L. — Deux ascensions en ballon pour l'étude de questions de physiologie. C.R. Soc. Biol., 1904, **56**, 188/190.

48. LEHMANN G. et MICHAELIS H.F. — Hypoxâmie und Adrenalinspiegel, Luftfahrtmed., 1942-43, **7**, 292/297.

49. MALMEJAC J. et CHARDON G. — Sur la résistance du système adrénalino-sécréteurs à l'anoxie. C.R. Soc.,. Biol.,. 1946, **140**, 1005/1006.

50. MALMEJAC J., CRUCK S. et NEVERRE G. — Sur l'hémolyse provoquée par la dépression barométrique. C.R. Soc. Biol., 1947, **141**, 392/394.

51. MALMEJAC J., CRUCK S. et NEVERRE G. — Influence du déficit en oxygène sur l'équilibre protidique sanguin. Bull. Acad. Méd., 1948, **132**, 92/95.

52. MALMEJAC J., CRUCK S., GROSS A. et NEVERRE G. — Modifications de l'équilibre protidique sanguin par l'anoxie. Influence sur les globulines. Alg. Méd., 1947, **4**, 354/356.

53. MALMEJAC J., DONNET V. et CAPEL A. — Etude expérimentale des modifications de la sécrétion urinaire au cours de la dépression barométrique progressive. C.R. Soc. Biol., 1942, **136**, 310/312.

54. MALMEJAC J., DONNET V. et CAPEL A. — Mécanisme de production de l'oligurie engendrée par la dépression barométrique C.R. Soc. Biol., 1942, **136**, 567/568.

55. MALMEJAC J., DONNET V. et DESANTI E. — Sur les mécanismes qui modifient la sécrétion urinaire au cours de la dépression barométrique C.R. Soc. Biol., 1942, **136**, 695.

56. MALMEJAC J. et GROSS A. — Rôle de l'hypophyse dans le déclanchement de la lymphopénie observée en anoxie aigüe. C.R. Soc. Biol., 1950, **144**, 528/529.

57. MAYER A., HENRI V., JOLLY J. — Deux ascensions

en ballon pour l'étude de questions de Physiologie. C.R. Soc. Biol., 1904, **56**, 190/192.

58. MERCIER A. — Des modifications de nombre et de volume que subissent les érythrocytes sous l'influence de l'altitude. Arch. Physiol., 1894, **6**, 769/782.

59. MERINO C.F. et REYNAFARJE C. — Etudes sur la moelle osseuse dans la polycythémie des hautes altitudes. J. Lab. Clin. Med. U.S.A., 1949, **34**, 637/647.

60. MIESCHER. — Relation entre le niveau au dessus de la mer et la composition du sang. Correspondenzblatt f. Schweitz Aerzt., 15 *Déc.*, 1893.

61. MONGE C. — Les Erythrémies de l'altitude. Masson, édit., Paris, 1929.

62. MONGE C. — Les Erythrémies de l'altitude. Press. Méd., 1930, **38**, 1767.

63. MUNTZ A. — De l'enrichissement du sang en hémoglobine suivant les conditions d'existence. C.R. Acad. Sci., 1891, **112**, 298-301.

64. NATHAN M. — Erythrémies protopatiques et diencéphale. Press. Méd., 1931, **39**, 403.

65. OUJANSKY J.G. — Sur le rôle des substances érythrodiérétiques dans le phénomène de la régénération du sang. C.R. Acad. Sc. U.R.S.S., 1945, **49**, 152/154.

66. POMERAT GR. et HORVATH S.M. — cités par MALMEJAC J. — Médecine de l'Aviation Bases Physiologiques et Physio-pathologiques. Masson, édit., 1948.

67. QUERIDO et OVERBECK — cités par : HAYNAL E., GRAF F. et MATSCH E. — Le rôle du système hypophyso-hypothalamique dans la pathogénie de l'érythrémie. Sem. Hop. Paris, 1949, **25**, 3498/3501.

68. REGNARD P. — Les anémiques sur les montagnes. Influence de l'altitude sur la formation de l'hémoglobine. Mèm. Soc. Biol., 1892, **4**, 470/472.

69. ROSENOW, HOFF et KEN KURE — cités par : HAYNAL E., GRAF F. et MATSCH E. — Le rôle du système hypophyso-hypothalamique dans la pathogénie de l'érythrémie. Sem. Hop. Paris, 1949, **25**, 3498/3501.

70. ROSIN A. et RACHMILEWITZ M. — Action de l'oxygène sur l'activité de la moelle. Blood, 1948, **3**, 165/174.

71. RUHL A. et STRUGHOLD H. — cités par : MALMEJAC J. — Médecine de l'Aviation. Bases physiologiques et physio-pathologiques. Masson, édit., Paris, 1948.

72. SCHACK J.A. et MAC DUFFEE R.C. — Radio-résistance accrue de la moelle rouge des os après anoxie. Science U.S.A., 1949, **110**, 259/260.

73. SCHAUMANN et ROSENQVUIT — Cités par : FOA C. — Les changements du sang sur la haute montagne. Arch. Ital. Biol., **41**, 93/100.

74. SCHAUMANN et ROSENQVUIT — cités par : QUIZERNE P. — Des Polyglobulies. Thèse Paris, 1902.

75. SCHNAPPER — cité par : HAYNAL E., GRAF F. et MATSCH E. — Le rôle du système hypophyso-hypothalmique dans la pathogénie de l'érythrémie. Sem. Hop. Paris, 1949, **25**,, 3498/3501.

76. SCHROETTER -et ZUNTZ — cités par : ARMAND-DE LILLE P. et MAYER A. — Expériences sur l'hyperglobulie des altitudes. J. Physiol. et Path. Gén., 1904, **6**, 466/475.

74. SCHUBOTHE H. — Untersuchungen über die Histologie des inkretorischen Organes bei allgemeiner Hypoxaïnie und bei Hunger. Endokrinol., 1920, **22**, 305/318.

78. SELLIER J. — Sur l'explication de la richesse en globules et en hémoglobine du sang des animaux vivants à de grandes altidudes. Gaz. hebd. Sci. Méd., 1894, **15**, 499/502.

79. SELLIER J. — Contribution à l'étude de l'influence de la tension de l'oxygène sur l'hématopoièse et sur les combustions respiratoires. Thèse Médecine ; Bordeaux, 1895.

80. SELLIER J. — Sur l'explication de la richesse en globules et en hémoglobine du sang des animaux vivants à de grandes altitudes. Gaz hebd, Sci. Med., 1896, **17**, 138/139.

81. STOVE W. — Konstitutionelle Fettsucht mit Riesenwuchs und Polyglobultie. Ztschr. f. Kinderk., 1924, **37**, 119.

82. STROHL A., BINET L. et FOURNIER B. — Réponse de la rate à la dépression barométrique. Sur la polyglobulie des altitudes. C.R. Soc. Biol., 1927, **97**, 148/149.

83. TISSANDIER G. — L'ascension à grande hauteur du ballon « Le Zénith ». C.R. Acad. Sci., 1875, **80**, 1060/1064.

84. TURSLEY J.C. (jr.), MOORE C.V., DUBACH R., MIORNICH V., CRINSTEIN M. — Rôle l'oxygène dans la régulation de l'érythropoïèse. Diminution du taux de libération de nouvelles hématies dans le sang par la forte concentration de l'oxygène inspiré. J. Clin. Invest. U.S.A., 1949, **28**, 1544/1564.

85. VIAULT F. — Sur l'augmentation considérable du nombre des globules rouges chez les hommes des hauts plateaux d'Amérique du Sud. C.R. Acad. Sci., 1890, **111**, 917/918.

86. VIAULT F. — Sur la quantité d'oxygène contenue dans le sang des animaux des hauts plateaux de l'Amérique du Sud. C.R. Acad. Sci., 1891, **112**, 295/298.

87. VIAULT F. — Action physiologique des climats de montagne. C.R. Sci. 1892, **114**, 1562/1565.

88. ZUNTZ N. — Ueber den Stoffverbrauch des Hundes bei Muskelarbeit. Pflûg Arch. ges. Physiol., 1897, **68**, 191/211.

89. ZUNTZ N., LOEWY A., MUELLER F., CASPERI W. — Hôhernklina und Bergswandernugen. 1906, Berlin.

Vu : *Le Président de Thèse*

Monsieur le Professeur MALMEJAC

Vu : *Le Doyen*

Monsieur le Professeur SARROUY

Vu et permis d'imprimer :

Alger, le 30 Octobre 1951

Le Recteur de l'Université

GAU.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 19

Chapitre I. — HISTORIQUE 21

Chapitre II. — LA POLYGLOBULIE D'ADAPTATION AU COURS DE L'ANOXIE CHRONIQUE 43

1° CARACTERES ET MECANISME DE LA POLYGLOBULIE D'ADAPTATION 46

A) *Modalités de la polyglobulie d'adaptation* 46

B) *Mécanisme de la polyglobulie d'adaptation* 47

1° Mécanismes endocriniens 49

2° Mécanismes nerveux 50

2° SEUIL D'APPARITION DE LA POLYGLOBULIE D'ADAPTATION MODALITES DE SA DISPARITION 51

3° EFFICACITE DE LA POLYGLOBULIE D'ADAPTATION 54

Chapitre III. — POLYGLOBULIES AU COURS DES ANOXIES AIGUES 57

1° CAS D'ANOXIES CORRESPONDANT A DES ALTITUDES INFERIEURES à 5.000 m. 58

a) *Hémoconcentration par deshydratation* 59

b) *Polyglobulies par déplacement d'hématies* 60

2° CAS D'ANOXIES CORRESPONDANT A DES ALTITUDES SUPERIEURES à 5.000 m. 61

3° DESTRUCTION DES HEMATIES PAR L'ANOXIE 68

Chapitre IV. — ACTION D'ANOXIES AIGUES REPETEES 71

1° L'ADAPTATION 72

2° LA FATIGUE 72

3° HYPOTHESES CONCERNANT LES PHENOMENES OBSERVES 74

CONCLUSIONS 77

BIBLIOGRAPHIE 79

ALGER
Imprimerie F. MICHAUD
3, Rue Clauzel, 3